

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. Februar 2004 (12.02.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2004/013136 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 453/02,
A61K 31/439, A61P 25/28

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/007588

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. Juli 2003 (14.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 34 424.8 29. Juli 2002 (29.07.2002) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FLEBNER, Timo
[DE/DE]; Egenstr. 64, 42113 Wuppertal (DE). BÖß,
Frank-Gerhard [DE/DE]; Auf dem Scheidt 29 f, 42115
Wuppertal (DE). ERB, Christina [DE/DE]; Emmastr.
22, 40227 Düsseldorf (DE). HAFNER, Frank-Thorsten
[DE/DE]; Nützenberger Str. 206, 42115 Wuppertal (DE).
SCHNIZLER, Katrin [DE/DE]; Paulinenhofstr. 63,
51061 Köln (DE). LANG, Dieter [DE/DE]; Wimmers-
berger Str. 60, 42553 Velbert (DE). LUTHLE, Joachim
[DE/DE]; Kastanienallee 29 a, 42489 Wülfrath (DE). VAN
KAMPEN, Marja [DE/DE]; Ahnenweg 2, 40219 Düs-
seldorf (DE). VAN DER STAAY, Franz-Josef [DE/DE];
Matthias-Claudius-Weg 15A, 53797 Lohmar (DE).(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BENZOTHIOPHENE UREA, BENZOFURANE UREA, AND INDOLE UREA, AND USE OF THE SAME AS AL-
PHA-7 ACHR AGONISTS(54) Bezeichnung: BENZOTHIOPHEN-, BENZOFURAN- UND INDOLHARNSTOFFE UND DEREN VERWENDUNG ALS
ALPHA7-ACHR AGONISTEN(57) Abstract: The invention relates to novel benzothiophene urea, benzofurane urea, and indole urea, and to the use thereof for
producing medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases and for improving perception, concentration power, learning
capacity and/or memory retention.(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Benzothiophen-, Benzofuran-, und Indolharnstoffe und ihre Verwendung zur
Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten und zur Verbesserung der Wahrnehmung,
Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

BENZOTHIOPHEN-, BENZOFURAN- UND INDOLHARNSTOFFE UND DEREN VERWENDUNG ALS ALPHA7-
ACHR AGONISTEN

Die Erfindung betrifft neue Benzothiophen-, Benzofuran- und Indolharnstoffe, Ver-
fahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arznei-
mitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten und zur Verbesserung
der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnis-
leistung.

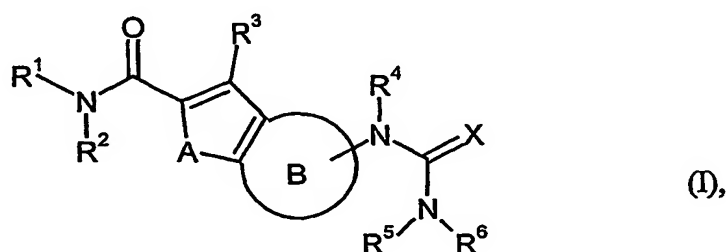
- 10 Nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR) bilden eine große Familie von
Ionenkanälen, die durch den körpereigenen Botenstoff Acetylcholin aktiviert werden
(Galzi et al., *Neuropharmacol.* 1995, 34, 563-582). Ein funktioneller nAChR besteht
aus fünf Untereinheiten, die unterschiedlich (bestimmte Kombinationen von α 1-9-
und β 1-4, γ , δ , ϵ -Untereinheiten) oder identisch (α 7-9) sein können. Dies führt zur
15 Bildung einer Vielfalt von Subtypen, die eine unterschiedliche Verteilung in der
Muskulatur, dem Nervensystem und anderen Organen zeigen (McGehee et al., *Annu.*
Rev. Physiol. 1995, 57, 521-546). Aktivierung von nAChR führt zum Einstrom von
Kationen in die Zelle und zur Stimulation von Nerven- oder Muskelzellen. Selektive
Aktivierung einzelner nAChR-Subtypen beschränkt diese Stimulation auf die Zell-
20 typen, die den entsprechenden Subtyp besitzen und kann so unerwünschte Neben-
effekte, wie z.B. die Stimulierung von nAChR in der Muskulatur, vermeiden.
Klinische Experimente mit Nikotin und Experimente in verschiedenen Tiermodellen
weisen auf eine Rolle von zentralen nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren bei Lern-
und Gedächtnisvorgängen hin (z.B. Rezvani et al., *Biol. Psychiatry* 2001, 49,
25 258-267). Nikotinische Acetylcholinrezeptoren des alpha7-Subtyps (α 7-nAChR)
haben eine besonders hohe Konzentration in für Lernen und Gedächtnis wichtigen
Hirnregionen, wie dem Hippocampus und dem cerebralen Cortex (Séguéla et al., *J.*
Neurosci. 1993, 13, 596-604). Der α 7-nAChR besitzt eine besonders hohe Durch-
lässigkeit für Calcium-Ionen, erhöht glutamaterge Neurotransmission, beeinflusst das
30 Wachstum von Neuriten und moduliert auf diese Weise die neuronale Plastizität
(Broide et al., *Mol. Neurobiol.* 1999, 20, 1-16).

Bestimmte *N*-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-heteroarylcarbonsäureamide zur Behandlung von u.a. Psychosen sind in der DE-A 37 24 059 beschrieben.

- 5 *N*-(Aza-bicycloalkyl)-heteroarylcarbonsäureamide, insbesondere *N*-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-4-yl)-benzothiophen-3-carbonsäureamide, werden in der WO 93/15073 bzw. in der EP-A 485 962 als Zwischenstufen für die Synthese von pharmazeutisch wirksamen Verbindungen offenbart.
- 10 Aus der US 4,605,652 und der EP-A 372 335 sind beispielsweise *N*-(1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid und seine gedächtnisverbessernde Wirkung bekannt.

- In JP-A 14 030 084 werden 1-Azabicycloalkane zur Behandlung von u. a. Demenz, Attention Deficit Hyperactivity Disorder und Lern- und Gedächtnisstörungen be-
- 15 schrieben.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



20

in welcher

R^1 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

25 R^2 Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$,

R^3 Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$,

R⁴ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy substituiert ist,

5

R⁵ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl, oder

R⁴ und R⁵ zusammen mit den Stickstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Acyl, Oxo, Thioxo substituiert ist,

10

R⁶ (i) Wasserstoff, (ii) C₁-C₆-Alkyl, (iii) C₃-C₈-Cycloalkyl, (iv) C₆-C₁₀-Aryl, (v) 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (vi) C₆-C₁₀-Arylcarbonyl wobei (ii) gegebenenfalls mit Phenyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl oder C₁-C₆-Alkoxy substituiert ist und (iv), (v) und (vi) gegebenenfalls mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Resten aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, 3- bis 8-gliedriges Heterocyclyl, C₆-C₁₀-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, Hydroxy, Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Acyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Acylamino substituiert sind, oder

15

20

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 10-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist,

25

A Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel,

X Sauerstoff oder Schwefel,

30

der Ring B Benzo oder Pyrido, die jeweils gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy substituiert sind,

5 bedeuten,

sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

10 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

15 Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

20 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) können Säureadditionssalze der Verbindungen mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

25 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) sind aber auch Salze mit üblichen Basen, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft daher sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Diese Enantiomer- und Diastereomer-Mischungen lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im Allgemeinen die folgende Bedeutung:

- 10 C₁-C₆-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.
- 15 C₁-C₆-Alkoxycarbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.Butoxycarbonyl.
- 20 C₁-C₆-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.
- 25 C₁-C₆-Acyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Nicht limitierende Beispiele umfassen Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl, Isobutylcarbonyl, Pentylcarbonyl und Hexylcarbonyl. Bevorzugt sind Acetyl und Ethylcarbonyl.

C₃-C₈-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

5 C₁-C₆-Acylamino steht für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoyl-Substituenten, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Acylamino-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Formamido, Acetamido, Propionamido, n-Butyramido und Pivaloylamido.

10

C₁-C₆-Alkylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Mono- oder Dialkylaminorest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylaminorest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Di-n-propylamino, Diisopropylamino, Di-t-butylamino, Di-n-pentylamino, Di-n-hexylamino, Ethylmethylamino, Isopropylmethylamino, n-Butylethylamino, n-Hexyl-i-pentylamino.

15

20

C₁-C₆-Hydroxyalkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Hydroxyalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der über die Alkylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Hydroxyalkylrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, Hydroxyisopropyl, Hydroxy-tert.butyl, 5-Hydroxypentyl und 6-Hydroxyhexyl.

25

3- bis 8-gliedriges Heterocyclyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, wobei bis zu 2 Ringkohlenstoffatome in der Cycloalkylgruppe durch ein Stickstoffatom und/oder ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ersetzt worden sind, und der Rest über eines der Ringstickstoffatome angebunden ist. Beispielsweise und vorzugsweise seien

30

genannt: Pyrazolidin-1-yl, Piperazin-1-yl, Perhydro-1,4-diazepin-1-yl, Morpholin-1-yl, Thiomorpholin-1-yl, Piperidin-1-yl.

5 3- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht für eine mono- oder bicyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 10, bevorzugt 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, wobei bis zu 2 Ringkohlenstoffatome in der Cycloalkylgruppe durch ein Stickstoffatom und/oder ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ersetzt worden sind, und der Rest über eines der Ringstickstoffatome angebunden ist. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Pyrazolidin-1-yl, Piperazin-1-yl, 10 Perhydro-1,4-diazepin-1-yl, Morpholin-1-yl, Thiomorpholin-1-yl, Piperidin-1-yl, Azabicyclo[3.2.0]heptyl, Azabicyclo[3.2.1]heptyl, Azabicyclo[3.2.2]heptyl, Azabicyclo[3.2.1]octyl, Azabicyclo[3.2.2]octyl.

15 C₆-C₁₀-Aryl steht für einen mono- oder bicyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 10 Kohlenstoff-Ringatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Phenyl und Naphthyl.

20 C₆-C₁₀-Arylcarbonyl steht für einen mono- oder bicyclischen Arylcarbonylrest mit in der Regel 6 bis 10 Kohlenstoff-Ringatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Phenylcarbonyl und Naphthylcarbonyl.

25 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht für einen aromatischen mono- oder bicyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Hetero-Ringatomen aus der Reihe S, O und N. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

30 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom, besonders bevorzugt Fluor und Chlor.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, können die Reste, soweit nichts anderes angegeben ist, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein.

5 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R² Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl,

10

R³ Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy oder C₁-C₄-Alkyl,

R⁴ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, das gegebenenfalls durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy substituiert ist,

15

R⁵ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, oder

R⁴ und R⁵ zusammen mit den Stickstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Acyl, Oxo, Thioxo substituiert ist,

20

R⁶ (i) Wasserstoff, (ii) C₁-C₄-Alkyl, (iii) C₅-C₆-Cycloalkyl, (iv) Phenyl, (v) 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, wobei (ii) gegebenenfalls mit Phenyl substituiert ist und (iv) und (v) gegebenenfalls mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Resten aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, Hydroxy, Chlor, Fluor, Cyano, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₆-Acyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, C₁-C₃-Alkylamino, C₁-C₃-Acylamino substituiert sind, oder

30

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Hydroxyalkyl substituiert ist,

5 A Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel,

X Sauerstoff und

10 der Ring B Benzo oder Pyrido, die jeweils gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Chlor, Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, C₁-C₄ Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy substituiert sind,

bedeuten,

15 sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

20 R¹ 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R² Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl,

R³ Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy oder C₁-C₄-Alkyl,

25 R⁴ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, das gegebenenfalls durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Cyano, C₁-C₃-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy substituiert ist,

30 R⁵ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, oder

R^4 und R^5 zusammen mit den Stickstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_4 -Acyl, Oxo, Thioxo substituiert ist,

5

R^6 (i) Wasserstoff, (ii) C_1 - C_4 -Alkyl, (iii) C_5 - C_6 -Cycloalkyl, (iv) Phenyl, (v) 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, (vi) C_6 - C_{10} -Arylcarbonyl wobei (ii) gegebenenfalls mit Phenyl, C_1 - C_4 -Alkoxy carbonyl oder C_1 - C_3 -Alkoxy substituiert ist und (iv), (v) und (vi) gegebenenfalls mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Resten aus der Gruppe C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Hydroxyalkyl, 3- bis 8-gliedriges Heterocyclyl, C_6 - C_{10} -Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Cyano, C_1 - C_3 -Alkoxy, C_1 - C_3 -Acyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1 - C_3 -Alkylamino, C_1 - C_3 -Acylamino substituiert sind, oder

10

15

R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 10-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit C_1 - C_3 -Alkyl oder C_1 - C_3 -Hydroxyalkyl substituiert ist,

20

A Sauerstoff oder Schwefel,

X Sauerstoff,

der Ring B Benzo oder Pyrido, die jeweils gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Chlor, Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, C_1 - C_4 -Alkyl und C_1 - C_4 -Alkoxy substituiert sind,

25

bedeuten,

30

sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

5 R² Wasserstoff,

R³ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Amino oder C₁-C₃-Alkyl,

10 R⁴ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, wobei Methyl und Ethyl gegebenenfalls durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy substituiert sind, oder

15 R⁴ und R⁵ zusammen mit den Stickstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5-bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₄-Acyl, Oxo, Thioxo substituiert ist,

R⁵ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl,

20 R⁶ (i) Wasserstoff, (ii) C₁-C₄-Alkyl, (iii) Cyclopentyl, Cyclohexyl, (iv) Phenyl, (v) Benzyl, (vi) Phenethyl, wobei (iv) bis (vi) gegebenenfalls mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Resten aus der Gruppe Hydroxy, Chlor, Fluor, Cyano, Methoxy, Ethoxy, C₁-C₄-Acyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, C₁-C₃-Alkylamino substituiert sind,

25

A Sauerstoff oder Schwefel,

X Sauerstoff und

der Ring B Benzo, das gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Chlor, Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkyl, Methoxy und Ethoxy substituiert ist,

5 bedeuten,

sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

10

R¹ 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R² bis R⁴ Wasserstoff,

15

R⁵ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, oder

R⁴ und R⁵ zusammen mit den Stickstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Acyl, Oxo, Thioxo substituiert ist,

20

R⁶ (i) Wasserstoff, (ii) C₁-C₄-Alkyl, (iii) C₅-C₆-Cycloalkyl, (iv) Phenyl, (v) Pyridyl, (vi) C₆-C₁₀-Arylcarbonyl wobei (ii) gegebenenfalls mit Phenyl, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl oder C₁-C₃-Alkoxy substituiert ist und (iv), (v) und (vi) gegebenenfalls mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Resten aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, 3- bis 8-gliedriges Heterocyclyl, C₆-C₁₀-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Cyano, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Acyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C₁-C₃-Alkylamino, C₁-C₃-Acylamino substituiert sind, oder

25

30

R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 10-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit C_1 - C_3 -Alkyl oder C_1 - C_3 -Hydroxyalkyl substituiert ist,

5 A Sauerstoff oder Schwefel,

X Sauerstoff,

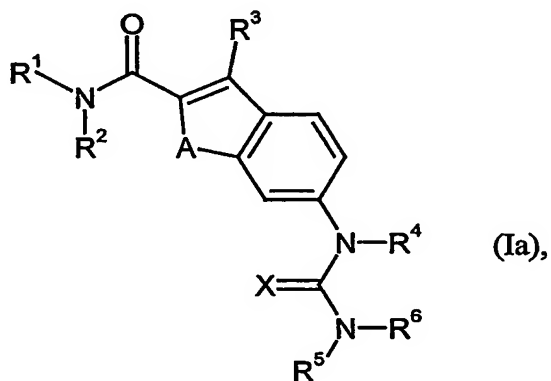
der Ring B Benzo,

10

bedeuten,

sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

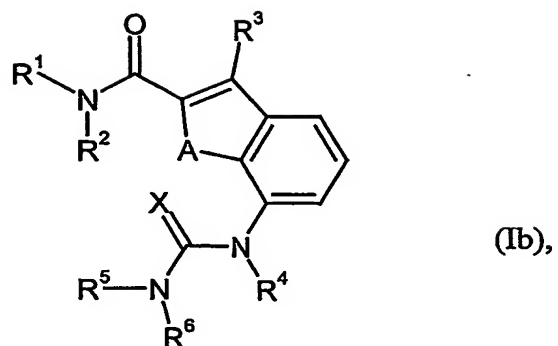
15 Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel



20 in welcher R^1 bis R^6 , A und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel

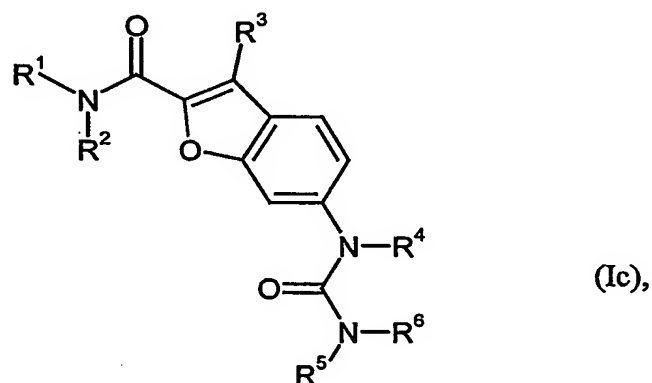
- 14 -



in welcher R^1 bis R^6 , A und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

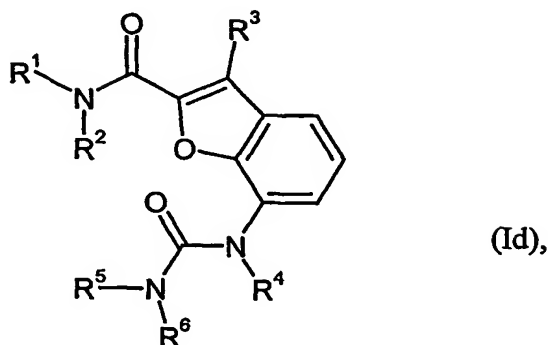
5

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel



10 in welcher R^1 bis R^6 die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel



- 5 in welcher R^1 bis R^6 die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) in welchen R^1 bis R^6 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und A und X für Sauerstoff stehen,
10 sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 (3R)-1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl bedeutet und R^2 bis R^6 , A, X und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze
15 dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^2 Wasserstoff bedeutet und R^1 , R^3 bis R^6 , A, X und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.
20

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R^3 Wasserstoff, Fluor oder Methyl bedeutet und R^1 , R^2 , R^4 bis R^6 , A, X und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze
25 dieser Verbindungen.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ Wasserstoff, Chlor oder Methyl bedeutet und R¹, R², R⁴ bis R⁶, A, X und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

5

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ Wasserstoff bedeutet und R¹, R², R⁴ bis R⁶, A, X und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

10

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁴ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy substituiert ist, bedeutet und R¹ bis R³, R⁵, R⁶, A, X und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

15

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁴ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, wobei Methyl und Ethyl gegebenenfalls durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy substituiert ist, bedeutet und R¹ bis R³, R⁵, R⁶, A, X und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

20

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁵ Wasserstoff bedeutet und R¹ bis R⁴, R⁶, A, X und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

25

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher X ein Sauerstoffatom bedeutet und R¹ bis R⁶, A und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

30

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher A ein Sauerstoffatom bedeutet und R^1 bis R^6 , X und der Ring B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

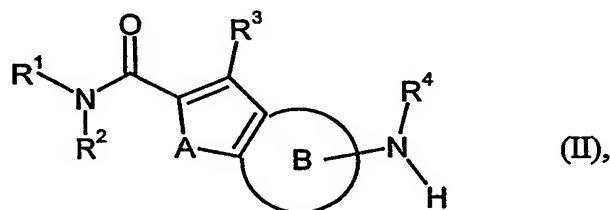
5 Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher der Ring B Benzo bedeutet, das gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und C_1 - C_4 -Alkyl substituiert ist, und R^1 bis R^6 , A und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

10

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

15

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, wonach man Verbindungen der Formel

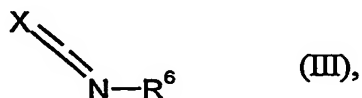


in welcher

20

R^1 bis R^4 , A und B die oben genannten Bedeutungen haben,

mit Verbindungen der Formel



25

in welcher

X und R⁶ die oben genannten Bedeutungen besitzen,

und die resultierenden Verbindungen (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (a) Lösungsmitteln und/oder (b) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen oder Solvaten der Salze umsetzt.

Die Umsetzung kann in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20°C bis 60°C bei Normaldruck erfolgen.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Nitroalkane wie Nitromethan, Carbonsäureester wie Ethylacetat, Ketone wie Aceton oder 2-Butanon, gegebenenfalls N-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Carbonsäurenitrile wie Acetonitril oder Heteroaromaten wie Pyridin. Bevorzugt sind Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran.

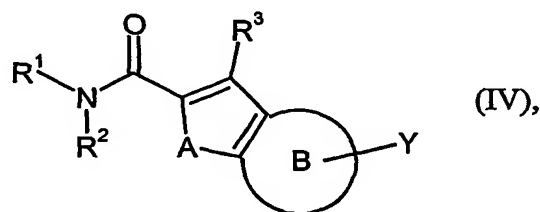
Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonat und -hydrogencarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Amide wie Lithiumdiisopropylamid, Alkylamine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin oder DBU, bevorzugt Diisopropylethylamin oder Triethylamin.

Die Synthese von Verbindungen (I) kann nach erfolgt Satchell, *Chem. Soc. Rev.* **1975**, *4*, 231-250 oder Glebova, *Russ. Chem. Rev.* **1985**, *54*, 249-261 erfolgen.

Die Synthese von Verbindungen (II) kann nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Brom- bzw. Nitro-substituierten Vorläufern erfolgen. So können sie beispielsweise aus den Brom-substituierten Aromaten durch Palladium-katalysierte Reaktionen z.B. nach J.P. Wolfe et al., *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 6367-6370 aufgebaut werden.

Die Nitrogruppe der Nitro-substituierten Vorläufer kann durch katalytische Hydrierung z.B. nach Rylander, *Hydrogenation Methods*, Academic Press: New York, 1967 oder Babler, Sarussi, *Synth. Commun.* 1981, 11, 925 reduziert werden.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel



in welcher

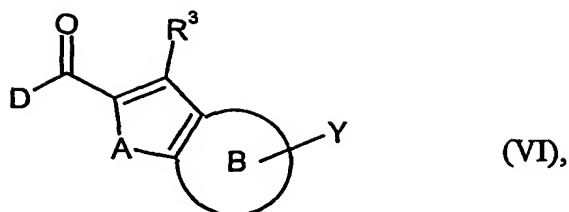
R^1 bis R^3 , A und der Ring B die oben genannten Bedeutungen haben, und

Y für Brom, Nitro oder $-NH(PG)$ steht, wobei PG für eine Schutzgruppe der Aminofunktion, beispielsweise tert.-Butyloxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht,

dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel



in welcher R^1 und R^2 die oben genannten Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel



in welcher R^3 , A und der Ring B die oben genannten Bedeutungen haben, und

- 5 D für Hydroxy, Halogen, Mesyloxy oder Isobutyloxycarbonyloxy, bevorzugt Hydroxy und Chlor, steht,

umsetzt.

- 10 Die Umsetzung kann in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base und/oder eines Kondensationsmittels, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C bei Normaldruck erfolgen.

- 15 Bevorzugte inerte Lösungsmittel umfassen Dioxan, Dimethylformamid und Methylenchlorid.

- 20 Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonat und -hydrogencarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Amide wie Lithiumdiisopropylamid, Alkylamine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin oder DBU, bevorzugt Diisopropylethylamin oder Triethylamin und DBU.

- 25 Kondensationsmittel im Sinne der Erfindung sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid); Carbo-
- nylverbindungen wie Carbonyldiimidazol; 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-

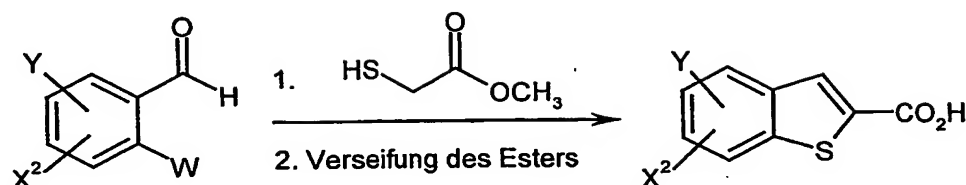
5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat; Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin; weiterhin Propanphosphonsäureanhydrid, Isobutylchloroformat, Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid, Benzotriazolyl-oxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU), O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), und deren Mischungen.

Gegebenenfalls kann es vorteilhaft sein, das Kondensationsmittel in Gegenwart eines Hilfsnukleophils wie beispielsweise 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) zu verwenden.

Besonders bevorzugt ist die Kombination von *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N*'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) und Triethylamin in Dimethylformamid oder von O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) und Diisopropylethylamin in Dimethylformamid.

Die Verbindungen (V) und (VI) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren (vgl. z.B. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Katritzki et al., Hrsg.; Elsevier, 1996). So können beispielsweise substituierte Benzothiophen-2-carbonsäuren aus entsprechend substituierten 2-Halogenbenzaldehyden durch Reaktion mit Mercaptoessigsäuremethylester nach A. J. Bridges et al., *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 7499 und anschließender Verseifung des Esters erhalten werden:

Syntheschema 1:



W = F, Cl, Br, NO₂

X² = Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino,
 C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy

- 5 Zur Synthese der entsprechenden Pyrido-Derivate kann man 2-Halogenbenzonitrile mit Mercaptoessigsäuremethylester zu den 3-Aminobenzothiophen-2-carbonsäureestern umsetzen:

10 Substituierte Benzofuran-2-carbonsäuren sind z.B. gemäß D. Bogdal et al., *Tetrahedron* 2000, 56, 8769 zugänglich.

Derivate von Indol-2-carbonsäuren können nach bekannten Verfahren hergestellt werden: D. A. Allen, *Synth. Commun.* 1999, 29, 447; C. W. Holzapfel, C. Dwyer, *Heterocycles* 1998, 48, 1513; M. Akazome et al., *J. Org. Chem.* 1994, 59, 3375.

15

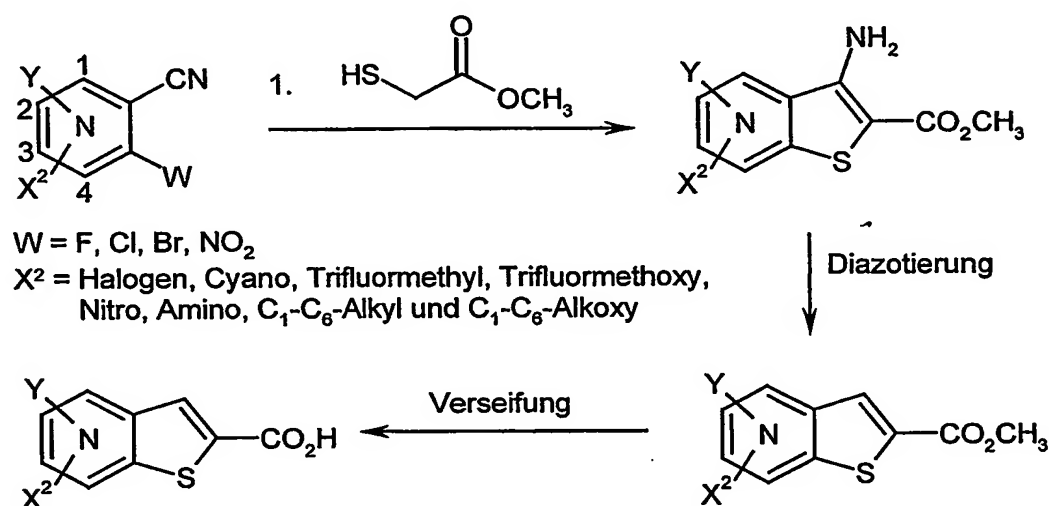
Der Rest R³ kann beispielsweise durch die Umsetzung geeignet substituierter Ketone mit Mercaptoessigsäuremethylester entsprechend Syntheschema 1 eingefügt werden (J. A. Valderama, C. Valderama, *Synth. Commun.* 1997, 27, 2143). Weitere Methoden zur Einführung von Halogen, Amino oder Hydroxy an dieser Position sind literaturbekannt: W. N. Lok, A. D. Ward, *Aust. J. Chem.* 1978, 31, 605; W. Reid et al., *Liebigs Ann. Chem.* 1980, 1424; C. M. Bonnin et al., *Aust. J. Chem.* 1979, 32, 883; P. Martin, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta* 1994, 77, 100; A. J. Bridges, H. Zhou, *J. Heterocycl. Chem.* 1997, 34, 1163; J. R. Beck, *J. Org. Chem.* 1973, 38, 4086; T. K. Shkintova et al., *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 4973

20

Zur Synthese der entsprechenden Pyrido-Derivate ist ausgehend von 2-Halogenbenzonitrilen eine Reaktion mit Mercaptoessigsäuremethylester zu den 3-Aminobenzothiophen-2-carbonsäureestern möglich:

5

Syntheschema 2:

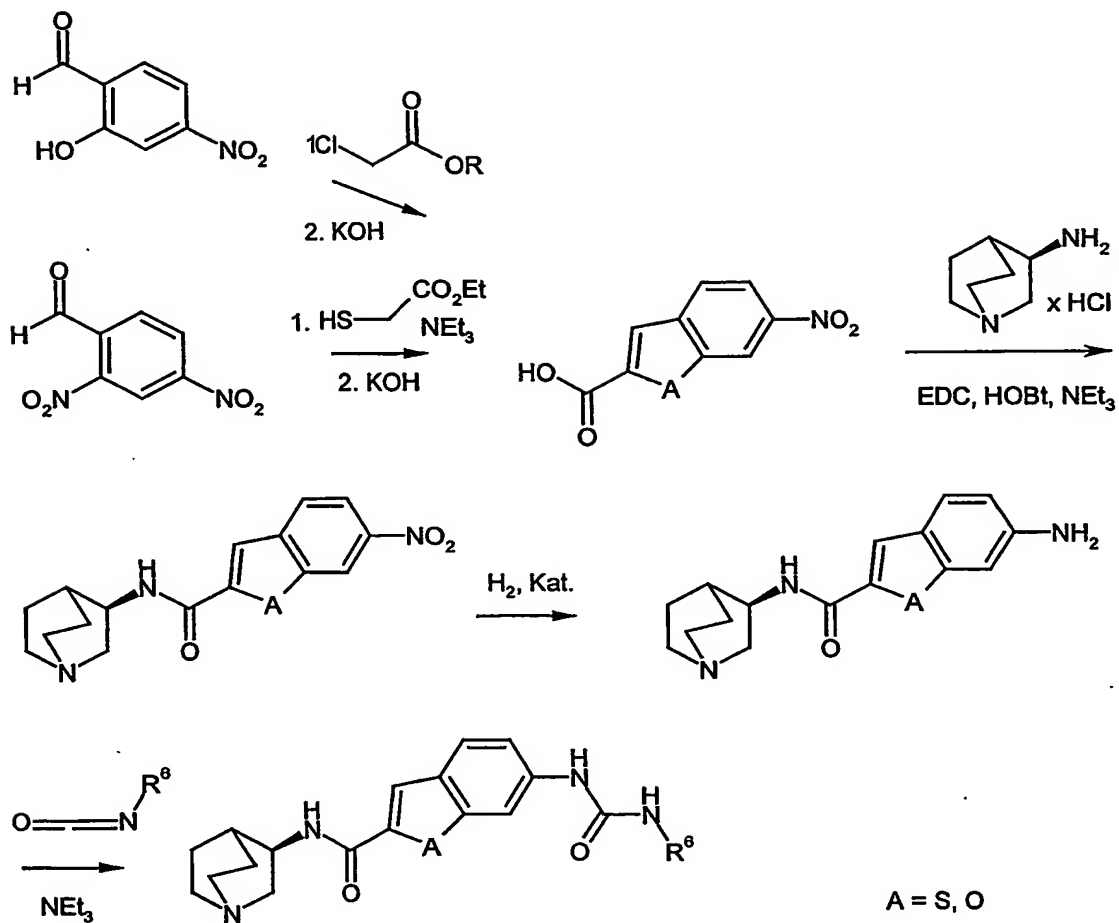


- 10 Das in den Ring gezeichnete Stickstoffatom kann an einer der Positionen 1 bis 4 im Aromaten eine CH-Gruppe ersetzen.

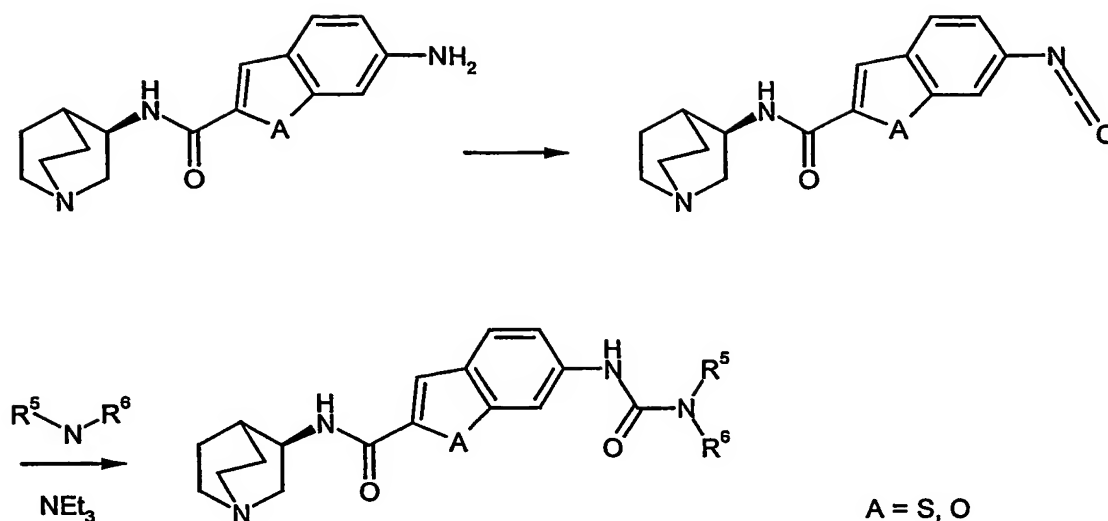
Die Aminofunktion kann durch Diazotierung entfernt werden. Schließlich kann der Ester zur Zielverbindung verseift werden.

15

Die oben beschriebenen Verfahren können durch das folgende Formelschema beispielhaft erläutert werden:



Die Abwandlung des letzten Schrittes nach folgendem Schema ermöglicht den Aufbau trisubstituierter Harnstoffe, wobei R^5 und R^6 mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden können.



Ferner können unsymmetrisch substituierte Harnstoffe auch durch Verwendung geeigneter Phosgen-Derivate, wie z.B. p-Nitrophenylchloroformiat (Vergl.: N. Choy et al., *Org. Prep. Proced. Int.* 1996, 28, 173), ausgehend von unterschiedlich substituierten Aminen erhalten werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Sie wirken als Agonisten am $\alpha 7$ -nAChR und zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von kognitiven Störungen, insbesondere der Alzheimerschen Krankheit eingesetzt werden. Wegen ihrer selektiven Wirkung als $\alpha 7$ -nAChR-Agonisten eignen sie sich besonders zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung oder Gedächtnisleistung, insbesondere nach kognitiven Störungen, wie sie beispielsweise bei „Mild cognitive impairment“, Alters-assozierten Lern- und Gedächtnisstörungen, Alters-assozierten Gedächtnisverlusten, vaskulärer Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlag-

anfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatischem Schädel-Hirn-Trauma, allgemeinen Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Alzheimerscher Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonscher Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyotropher Lateralsklerose (ALS), Huntingtonscher Krankheit, Multipler Sklerose, Thalamischer Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose auftreten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Prophylaxe und Behandlung von akuten und/oder chronischen Schmerzen (für eine Klassifizierung siehe "Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms", 2. Aufl., Meskey und Begduk, Hrsg.; IASP-Press, Seattle, 1994) eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung von Krebs-induzierten Schmerzen und chronischen neuropathischen Schmerzen, wie zum Beispiel bei diabetischer Neuropathie, posttherpetischer Neuralgie, peripheren Nervenbeschädigungen, zentralem Schmerz (beispielsweise als Folge von cerebraler Ischämie) und trigeminaler Neuralgie, und anderen chronischen Schmerzen, wie zum Beispiel Lumbago, Rückenschmerz (low back pain) oder rheumatischen Schmerzen. Daneben eignen sich diese Wirkstoffe auch zur Therapie von primär akuten Schmerzen jeglicher Genese und von daraus resultierenden sekundären Schmerzzuständen sowie zur Therapie chronischer, ehemals akuter Schmerzzustände. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung von Schizophrenie eingesetzt werden.

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

1. Bestimmung der Affinität von Testsubstanzen für $\alpha 7$ -nAChR durch Inhibition von [3 H]Methyllycaconitine-Bindung an Rattenhirnmembranen

Der [3 H]-Methyllycaconitine-Bindungstest ist eine Modifikation der von Davies et al. in *Neuropharmacol.* 1999, 38, 679-690 beschriebenen Methode.

Rattenhirngewebe (Hippocampus oder Gesamthirn) wird in wssr. Homogenisierungspuffer (10 % w/v in Wasser, 0.32 M Sucrose, 1 mM EDTA, 0.1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid (PMSF), 0.01 % (w/v) NaN₃, pH 7.4, 4°C) bei 600 rpm in einem Glashomogenisator homogenisiert. Das Homogenisat wird zentrifugiert (1000 x g, 4°C, 10 min) und der Überstand wird abgenommen. Das Pellet wird erneut suspendiert (20 % w/v) und die Suspension wird zentrifugiert (1000 x g, 4°C, 10 min). Die beiden Überstände werden vereinigt und zentrifugiert (15.000 x g, 4°C, 30 min). Das so erhaltene Pellet wird als P2-Fraktion bezeichnet.

Das P2-Pellet wird zweimal in Bindungspuffer (50 mM Tris-HCl, 1 mM MgCl₂, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, pH 7.4) suspendiert und die Suspension wird zentrifugiert (15.000 x g, 4°C, 30 min).

Der Rückstand wird in Bindungspuffer zu einer Konzentration von 4 mg/ml resuspendiert und in einem Volumen von 250 µl (Membranproteinmenge 0.4 mg) in Gegenwart von 2 nM [3 H]-Methyl-lycaconitin, 0.1 % (w/v) BSA (bovines Serumalbumin) und verschiedenen Konzentrationen der Testsubstanz 60 min bei 21°C inkubiert.

Anschließend wird in Gegenwart von 1 µM α -Bungarotoxin oder 100 µM Nicotin oder 10 µM MLA (Methyllycaconitin) inkubiert. Die Inkubation wird durch Zugabe von 4 ml PBS (20 mM Na₂HPO₄, 5 mM KH₂PO₄, 150 mM NaCl, pH 7.4, 4°C) und Filtration durch Typ A/E glass fibre filters (Gelman Sciences), die vorher 3 h in 0.3 % (v/v) Polyethylenimin (PEI) eingelegt waren, beendet. Die Filter werden zweimal mit 4 ml PBS (4°C) gewaschen, und die gebundene Radioaktivität wird durch

Szintillationsmessung bestimmt. Alle Tests werden als Dreifachbestimmungen durchgeführt. Aus dem IC_{50} -Wert der Verbindungen (Konzentration der Testsubstanz, bei der 50 % des am Rezeptor gebundenen Liganden verdrängt werden), der Dissoziationskonstante K_D und der Konzentration L von $[^3H]$ Methyllycaconitin wurde die Dissoziationskonstante K_i der Testsubstanz nach der Gleichung $K_i = IC_{50} / (1 + L/K_D)$ bestimmt.

Anstelle von $[^3H]$ -Methyllycaconitin können auch andere $\alpha 7$ -nAChR-selektive Radioliganden wie z.B. $[^{125}I]$ - α -Bungarotoxin oder unselektive nAChR-Radioliganden gemeinsam mit Inhibitoren anderer nAChR eingesetzt werden.

Die in-vitro-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen einen K_i -Wert von < 300 nM auf. Repräsentative in-vitro-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben:

Tabelle A

Beispiel	K_i (nM)
4	2,1
5	22,0
6	7,9
11	0,4
21	15,0
16	4,3
22	$< 1,00$

Der im Folgenden beschriebene Test zeigt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen eine nur schwache Affinität für 5-HT₃-Rezeptoren aufweisen und somit selektiv auf $\alpha 7$ -nAChR wirken.

2. Bestimmung der Affinität von Testsubstanzen für 5-HT₃-Rezeptoren durch Inhibition von [³H]GR65630-Bindung

Membranen aus HEK293 Zellen, die rekombinanten humanen 5-HT₃ Rezeptor exprimieren (RB-HS3, Receptor Biology, Inc., MD, USA), werden nach den Anweisungen des Herstellers in Inkubationspuffer (50 mM Tris-Base, pH 7.4, 5 mM MgCl₂, 0,5 mM EDTA, 0,1 % (w/v) Ascorbinsäure, 10 µM Pargyline verdünnt und in einem Volumen von 200 µl (Membranproteinmenge 3 µg) 60 min bei 21°C in Gegenwart von 0.5 nM des selektiven 5-HT₃ Rezeptor-Radioliganden [³H]-GR65630 (NET 1011, Du Pont) und unterschiedlichen Konzentrationen der Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wird durch Inkubation in Gegenwart von 100 µM 5-HT (5-Hydroxytryptamin) bestimmt. Die Inkubation wird beendet durch Filtration durch Typ A/E glass fibre filters (Gelman Sciences) oder GF/B Filter (Whatman), die vorher mindestens 1 h in 0.3 % (v/v) Polyethyleimin (PEI) eingelegt waren. Die Filter werden dreimal mit 3 ml Waschpuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4; 4°C) gewaschen und die gebundene Radioaktivität durch Szintillationsmessung bestimmt. Alle Tests werden in Dreifachbestimmungen durchgeführt. Aus dem IC₅₀-Wert der Verbindungen (Konzentration der Testsubstanz, bei der 50 % des am Rezeptor gebundenen Liganden verdrängt werden), der Dissoziationskonstante K_D und der Konzentration L von [³H]GR65630 wird die Dissoziationskonstante der Testsubstanz K_i bestimmt ($K_i = IC_{50} / (1 + L/K_D)$).

Tabelle B

Beispiel	K _i (nM)
5	12000
6	1700
11	5500
21	1600
14	6900

16	2100
----	------

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von kognitiven Störungen kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

5 3. Objekt-Wiedererkennungstest

Der Objekt-Wiedererkennungstest ist ein Gedächtnistest. Er misst die Fähigkeit von Ratten (und Mäusen), zwischen bekannten und unbekannten Objekten zu unterscheiden.

10

Der Test ist bei Blokland et al., *NeuroReport* 1998, 9, 4205-4208; A. Ennaceur et al., *Behav. Brain Res.* 1988, 31, 47-59; A. Ennaceur et al., *Psychopharmacology* 1992, 109, 321-330; und Prickaerts et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 125-136 beschrieben.

15

In einem ersten Durchgang wird eine Ratte in einer ansonsten leeren größeren Beobachtungsarena mit zwei identischen Objekten konfrontiert. Die Ratte wird beide Objekte ausgiebig untersuchen, d.h. beschnüffeln und berühren. In einem zweiten Durchgang, nach einer Wartezeit von 24 Stunden, wird die Ratte erneut in die Beobachtungsarena gesetzt. Nun ist eines der bekannten Objekte durch ein neues, unbekanntes Objekt ersetzt. Wenn eine Ratte das bekannte Objekt wiedererkennt, wird sie vor allem das unbekannte Objekt untersuchen. Nach 24 Stunden hat eine Ratte jedoch normalerweise vergessen, welches Objekt sie bereits im ersten Durchgang untersucht hat, und wird daher beide Objekte gleichstark inspizieren. Die Gabe einer Substanz mit lern- und gedächtnisverbessernder Wirkung kann dazu führen, dass eine Ratte das bereits 24 Stunden vorher im ersten Durchgang gesehene Objekt wiedererkennt. Sie wird dann das neue unbekannte Objekt ausführlicher untersuchen als das bereits bekannte. Diese Gedächtnisleistung wird in einem Diskriminationsindex ausgedrückt. Ein Diskriminationsindex von Null bedeutet, dass die Ratte beide

20

25

30 Objekte, das alte und das neue, gleichlang untersucht; d.h. sie hat das alte Objekt

nicht wiedererkannt und reagiert auf beide Objekte als wären sie neu. Ein Diskriminationsindex größer Null bedeutet, dass die Ratte das neue Objekt länger inspektiert als das alte; d.h. die Ratte hat das alte Objekt wiedererkannt.

5 **4. Sozialer Wiedererkennungstest:**

Der Soziale Wiedererkennungstest ist ein Test zur Prüfung der lern- oder gedächtnisverbessernden Wirkung von Testsubstanzen.

10 Adulte Ratten, die in Gruppen gehalten werden, werden 30 Minuten vor Testbeginn einzeln in Testkäfige gesetzt. Vier Minuten vor Testbeginn wird das Testtier in eine Beobachtungsbox gebracht. Nach dieser Adaptationszeit wird ein juveniles Tier zu dem Testtier gesetzt und 2 Minuten lang die Zeit gemessen, die das adulte Tier das juvenile Tier untersucht (Trial 1). Gemessen werden alle deutlich auf das Jungtier gerichteten Verhaltensweisen, d.h. ano-genitale Inspektion, Verfolgen sowie Fellpflege, bei denen das Alttier einen Abstand von höchstens 1 cm zu dem Jungtier hat. Danach wird das juvenile Tier herausgenommen und das adulte in seinem Testkäfig belassen (bei 24 Stunden Retention wird das Tier in seinen Heimkäfig zurückgesetzt). Vor oder nach dem ersten Test wird das adulte Testtier mit Testsubstanz behandelt. Je
15 nach Zeitpunkt der Behandlung kann das Erlernen oder das Speichern der Information über das Jungtier durch die Substanz beeinflusst werden. Nach einem festgelegten Zeitraum (Retention) wird der Test wiederholt (Trial 2). Je größer die Differenz zwischen den in Trials 1 und 2 ermittelten Investigationszeiten, desto besser hat sich das adulte Tier an das Jungtier erinnert.

25

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch
30 wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der

Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

5 Die Formulierungen werden beispielsweise durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln hergestellt, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfs-

10 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays, oder topisch über die Haut erfolgen.

15 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

20 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlens-

25 wert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrations-

30 angaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die

Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10 % w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

Abkürzungen:

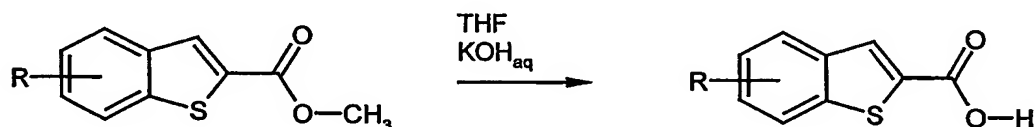
BINAP	2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
DAD	Dioden-Array-Detektor
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
eq.	Äquivalent
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
HPLC	Hochdruck- / Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie mit gekoppelter Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PBS	phosphate buffered saline
Pd ₂ (dba) ₃	Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0)
RT	Raumtemperatur (20°C)
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-tetrafluoroborat
THF	Tetrahydrofuran
Tris	Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan

HPLC-Methode:

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 μ m; Eluent: A = 5 ml HClO₄/L H₂O, B = Acetonitril; Gradient: 0 min 2 % B, 0.5 min 2 % B, 4.5 min 90 % B, 6.5 min 90 % B; Fluss: 0.75 mL/min; Temp.: 30°C; Detektion: UV 210 nm.

LC-MS-Methode:

Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A \rightarrow 4.0 min 10 % A \rightarrow 6.0 min 10 % A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 mL/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A:**Synthese von 1-Benzothiophen-2-carbonsäuren**

20

25

Der entsprechende 1-Benzothiophen-2-carbonsäuremethylester wird mit einer Mischung aus gleichen Teilen THF und 2 N wässriger Kaliumhydroxid-Lösung versetzt (0.28-0.47 M Lösung). Man lässt die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur über Nacht rühren. Das THF wird unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Reaktionsmischung mit konzentrierter Salzsäure sauer gestellt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift B:**Amidknüpfung zwischen 3-Chinuklidinamin und 2-Benzothiophencarbonsäuren**

5

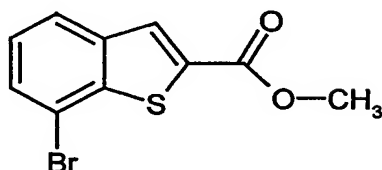
1.0 eq. des entsprechenden enantiomeren 3-Chinuklidinamin-Hydrochlorids, 1.0 eq. der Carbonsäure und 1.2 eq. HATU bei 0°C in DMF werden nach Zugabe von 1.2 eq. N,N-Diisopropylethylamin 30 min. lang gerührt. Danach werden weitere 2.4 eq. N,N-Diisopropylethylamin zugegeben, und das Gemisch wird bei RT über Nacht

10

nachgerührt.

Ausgangsverbindungen:**Beispiel 1A**

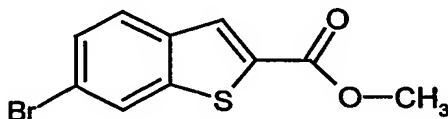
5 7-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



10 Unter Argonatmosphäre werden 8.2 g (205.7 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Paraffinöl) in 300 mL absolutem DMSO vorgelegt. Bei Raumtemperatur werden langsam 16.0 g (150.9 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester zur Reaktionsmischung hinzuge tropft, und man lässt bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung (ca. 15 min) bei Raumtemperatur rühren. Eine Lösung von 27.8 g (137.1 mmol) 3-Brom-2-fluorbenzaldehyd in 50 mL absolutem DMSO wird bei Raumtemperatur zur Reaktionsmischung gegeben. Diese wird bis zur Beendigung der Reaktion gerührt und anschließend in Eiswasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und über Nacht im Vakuum bei 40°C getrocknet. Man erhält 20.57 g eines Gemisches aus der Titelverbindung und der korrespondierenden Säure (ca. 1:1).

20 **Beispiel 2A**

6-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester



25 Unter Argonatmosphäre werden 1.93 g (48.3 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Paraffinöl) in 60 mL absolutem DMSO vorgelegt. Bei Raumtemperatur werden langsam 3.76 g (35.5 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester zur Reaktionsmischung hinzuge tropft und man lässt bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung (ca. 15 min) bei Raumtemperatur rühren. Eine Lösung von 6.54 g (32.2 mmol) 4-

30

Brom-2-fluorbenzaldehyd und 15 mL absolutem DMSO werden bei Raumtemperatur zur Reaktionsmischung gegeben. Diese wird bis zur Beendigung der Reaktion gerührt und anschließend in Eiswasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und über Nacht im Vakuum bei 40°C getrocknet. Man erhält 4.06 g (46.4 % d.Th) der Titelverbindung.

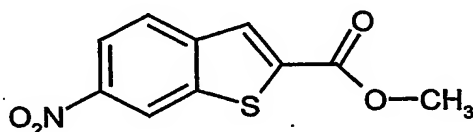
$^1\text{H-NMR}$ (200.1 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.42 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H)

HPLC: R_t = 5.3 min

MS (ESIpos): m/z = 270 (M^+), 288 ($M+\text{NH}_4^+$), 305 ($M+\text{N}_2\text{H}_7^+$)

Beispiel 3A

6-Nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester

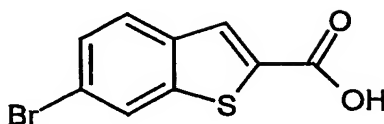


In 6 mL DMSO werden sukzessive 2 g (10.2 mmol) 2,4-Dinitrobenzaldehyd, 1.08 g (10.2 mmol) Mercaptoessigsäuremethylester und 2.84 mL (20.4 mmol) Triethylamin gelöst. Die Reaktionslösung wird 1 h auf 80°C erhitzt und dann auf 200 mL Eiswasser gegeben. Mit Dichlormethan wird mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Chromatographie (Laufmittel: Dichlormethan) an Kieselgel liefert 1.12 g (46.1 % d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.80 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 3.99 (s, 3H)

HPLC: R_t = 4.7 min

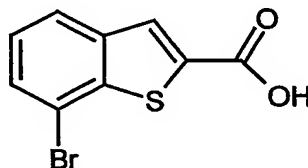
MS (ESIpos): m/z = 255 ($M+\text{NH}_4^+$)

Beispiel 4A**6-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure**

Aus 4.0 g (14.8 mmol) 6-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift A 3.55 g (93.5 % d. Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.48 (s, 1H, br), 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.63 (m, 1H)

HPLC: R_t = 4.5 min.

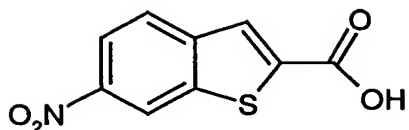
Beispiel 5A**7-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure**

Aus 10.0 g (36.9 mmol) 7-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift A 8.99 g (91.0 % d. Th.) des gewünschten Produkts erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200.1 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.76 (s, 1H, br), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H)

HPLC: 99.1 %, R_t = 4.4 min.

Beispiel 6A**6-Nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäure**



Aus 1.4 g (5.90 mmol) 6-Nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäuremethylester werden
entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift A 1.20 g (91.4 % d. Th.) des
gewünschten Produkts erhalten.

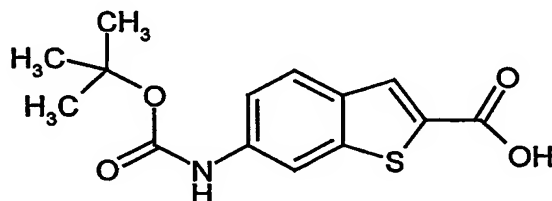
$^1\text{H-NMR}$ (200.1 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.91 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.69
(s, 1H)

HPLC: R_t = 4.1 min

MS (ESIpos): m/z = 241 ($M+\text{NH}_4$) $^+$

Beispiel 7A

6-[(tert.-Butoxycarbonyl)-amino]-1-benzothiophen-2-carbonsäure

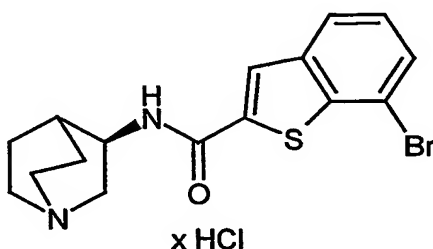


400 mg (2.07 mmol) 6-Amino-1-benzothiophen-2-carbonsäure und 1.36 g
(6.21 mmol) Pyrokohlensäure-di-tert.-butylester werden in einer Mischung aus 5 mL
Dioxan und 10 mL wässriger 1 N Natriumhydrogencarbonat-Lösung 18 h bei Raum-
temperatur gerührt. Die Lösung wird mit 10 %iger wässriger Zitronensäure-Lösung
auf pH 5-6 eingestellt und viermal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die ver-
einigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.
Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlor-
methan/Methanol). Man erhält 214 mg (30 % d. Th.) der Titelverbindung.

MS (ESIpos): m/z = 316 ($M+\text{Na}$) $^+$

Beispiel 8A

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



903.8 mg (3.52 mmol) 7-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 700.0 mg (3.52 mmol) *R*-Aminochinulidin-Dihydrochlorid, 1604.0 mg (4.22 mmol) HATU, 1635.7 mg (12.66 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 7.0 mL DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift B umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem 1:1-Gemisch aus 4 M HCl in Dioxan und 1 N Salzsäure gelöst, anschließend eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 1087 mg (77 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (200.1 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.01 (s, 1H, br), 9.15 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.80-3.10 (m, 6H), 2.22 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.78 (m, 1H)

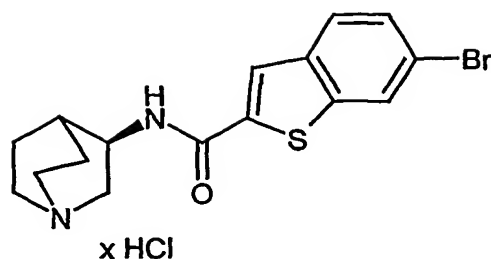
HPLC: *R*_t = 4.1 min

MS (ESIpos): *m/z* = 367 (M+H, ⁸¹Br)⁺, 365 (M+H, ⁷⁹Br)⁺

Beispiel 9A

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

- 42 -



900.0 mg (3.50 mmol) 4-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 697.0 mg (3.50 mmol) *R*-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 1597.1 mg (4.20 mmol) HATU, 1628.7 mg (12.60 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 8.0 mL DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift B umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird in einem 1:1-Gemisch aus 4 M HCl in Dioxan und 1 N Salzsäure gelöst und anschließend eingeeengt. Die Umkristallisation aus Methanol/Ethanol (1:10) ergibt 594 mg (42.1 % d. Th.) der Titelverbindung.

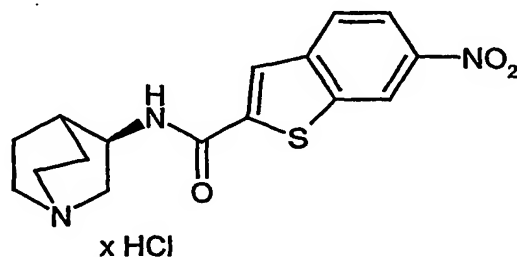
¹H-NMR (300.1 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.81 (s, 1H, br), 8.76 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.51-2.93 (m, 6H), 2.12-1.92 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.58 (m, 1H)

HPLC: *R*_t = 4.1 min

MS (ESIpos): *m/z* = 366 (M, ⁸¹Br)⁺, 364 (M, ⁷⁹Br)⁺

Beispiel 10A

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-nitro-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



290.0 mg (1.30 mmol) 6-Nitro-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 258.7 mg (1.30 mmol) *R*-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 592.8 mg (1.56 mmol) HATU,

604.5 mg (4.68 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 2.0 mL DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift B umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt, mit 1 N Salzsäure versetzt und anschließend eingengt. Die Umkristallisation aus Isopropanol ergibt 297 mg (62.1 % d. Th.) der Titel-

5 verbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD-d_4): δ = 8.95 (s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.52-3.22 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.98 (m, 1H)

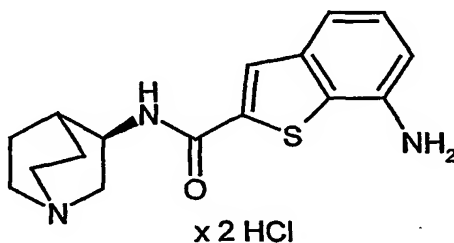
HPLC: R_t = 3.8 min.

10 MS (ESIpos): m/z = 332 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Beispiel 11A

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-amino-1-benzothiophen-2-carboxamid-

15 Dihydrochlorid



87 mg (0.22 mmol) N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-3-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid, 47.1 mg (0.26 mmol) Benzophenonimin, 12.1 mg (0.02 mmol) *rac*-BINAP, 45.8 mg (0.48 mmol) Natrium-tert.-butylat und 6.0 mg (0.01 mmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ werden unter Argon in einen ausgeheizten Kolben gegeben. 1.5 mL Toluol werden hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wird auf 80°C erhitzt. Nach 30 min werden 0.5 mL THF und nach 6 h weitere 6.0 mg (0.01 mmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ hinzugefügt. Nach weiteren 6 h erfolgt eine Filtration (0.45 μm -Filter) und

20 anschließend eine Reinigung mittels präparativer HPLC. Das entstandene Benzophenonimin-Addukt wird in einem 1:1-Gemisch aus THF und Methanol unter Zugabe von 20 Vol.-% 1 N Salzsäure gelöst. Nach 1 h bei Raumtemperatur wird das

25

Reaktionsgemisch eingeengt. Der entstandene Feststoff wird mit Acetonitril verrührt und filtriert. Nach Trocknung im Hochvakuum erhält man 17 mg (21 % d. Th.) der Titelverbindung.

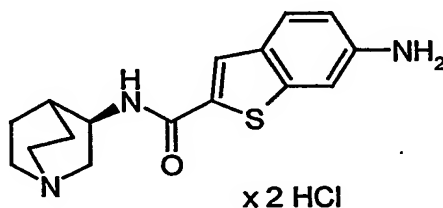
$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, D_2O): δ = 8.11 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.52-3.30 (m, 5H), 2.44 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.00 (m, 1H)

HPLC: R_t = 2.9 min

MS (ESIpos): m/z = 302 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Beispiel 12A

6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid



Methode A):

15 mg (0.05 mmol) 6-[(tert.-Butoxycarbonyl)-amino]-1-benzothiophen-2-carbonsäure, 10.2 mg (0.05 mmol) *R*-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 21.4 mg (0.06 mmol) HATU, 21.8 mg (0.17 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 1 mL DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift B umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird mit 5 mL 4 M HCl in Dioxan versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wird eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 17 mg (98 % d. Th.) der Titelverbindung.

Methode B):

247 mg (0.67 mmol) N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-nitro-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid werden in 1.6 mL 1 N Salzsäure und 4.3 mL Methanol

suspendiert und unter Argon mit 25.6 mg Palladium auf Kohle (5 %ig) versetzt. Unter einer Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck) wird für 2 h gerührt. Der Kolbeninhalt wird über Kieselgur filtriert und im Vakuum zur Trockene eingengt. Man erhält 241 mg (95.6 % d. Th.) der Titelverbindung.

5

Methode C):

Zu einer Mischung aus 730 mg (1.76 mmol) N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-brom-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid, 638.9 mg (3.53 mmol) Benzophenonimin, 109.8 mg (0.18 mmol) *rac*-BINAP, 508.2 mg (5.29 mmol) Natriumtert.-butylat und 161.4 mg (0.18 mmol) Pd₂(dba)₃ werden 10 mL einer 1:1-Mischung aus THF und Toluol hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wird über Nacht auf 85°C erhitzt. Der Kolbeninhalt wird auf ca. 7 mL eingengt und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Das entstandene Benzophenonimin-Addukt wird in einer Mischung aus 5 mL Methanol und 3 mL 1 N Salzsäure gelöst und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen der Lösung erfolgen eine Umkristallisation aus Methanol/Diethylether sowie eine weitere Reinigung mittels präparativer HPLC. Man versetzt die Produktfraktionen mit 1 N Salzsäure. Nach Einengen und Trocknen im Hochvakuum erhält man 67 mg (10.1 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400.1 MHz, D₂O): δ = 7.95 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.40-3.18 (m, 4H), 2.32 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.89 (m, 1H)

10

15

20

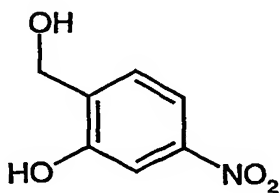
HPLC: R_t = 2.7 min

MS (ESIpos): m/z = 302 (M+H)⁺

25

Beispiel 13A

2-(Hydroxymethyl)-5-nitrophenol



30

10.0 g (54.6 mmol) 4-Nitrosalicylsäure werden in 100 mL THF vorgelegt. Unter Eiskühlung versetzt man mit 109 mL 1 M Boran-THF-Komplex und lässt über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Es wird eingengt und der Niederschlag abgesaugt. Der Feststoff wird in Essigsäureethylester gelöst und über Magnesiumsulfat

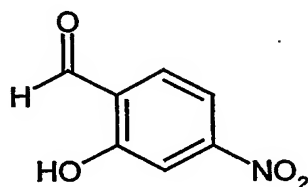
5 getrocknet. Nach dem Einengen und dem Trocknen im Hochvakuum wird die Titelverbindung direkt weiter umgesetzt.

LC-MS (ESIpos): $m/z = 169$ (M^+)

Beispiel 14A

10

2-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyd



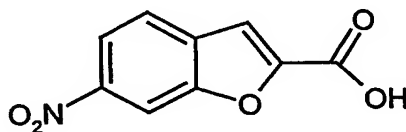
6.0 g (35.5 mmol) 2-(Hydroxymethyl)-5-nitrophenol und 3.1 g (35.5 mmol) aktiviertes Mangan(IV)oxid werden in 100 mL Chloroform für 20 h am Rückfluss erhitzt. Es wird über Kieselgur filtriert, eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Die Titelverbindung wird direkt weiter umgesetzt.

MS (ESIpos): $m/z = 167$ (M^+)

20

Beispiel 15A

6-Nitro-1-benzofuran-2-carbonsäure



25

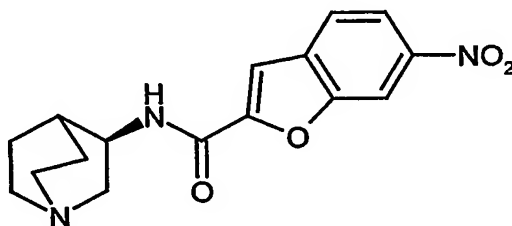
5.8 g (34.7 mmol) 2-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyd, 1.28 g (3.5 mmol) Tetrabutylammoniumiodid und 19.2 g (138.8 mmol) Kaliumcarbonat werden vermisch, mit 7.9 g (72.9 mmol) Chloressigsäuremethylester versetzt und für 12 h auf 130°C erhitzt. Es werden 100 mL THF hinzugefügt und unter Eiskühlung 11.7 g (208.2 mmol) Kaliumhydroxid zugesetzt. Nach der Zugabe von 100 mL Wasser wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Der pH-Wert wird mittels konz. Salzsäure auf pH 1 eingestellt. Es wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Zugabe von Kieselgel wird eingengt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Toluol/Methanol/Essigsäure). Nach dem Einengen der Produktfraktionen und dem Trocknen im Vakuum erhält man 1.31 g (18.2 % d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC: $R_t = 3.8$ min

MS (ESIpos): $m/z = 225$ ($M+NH_4$)⁺

Beispiel 16A

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-nitro-1-benzofuran-2-carboxamid



1.3 g (5.02 mmol) 6-Nitro-1-benzofuran-2-carbonsäure, 1.0 g (5.02 mmol) *R*-Aminochinuklidin-Dihydrochlorid, 2.29 g (6.02 mmol) HATU, 2.34 g (18.07 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 10 mL DMF werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift B umgesetzt. Es wird im Vakuum eingengt, mit 1 N Natronlauge und mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, eingengt, und der Rückstand in Methanol gelöst. Man versetzt mit Dowex 50WX2-200 Ionenaustauscher-Harz und engt am Rotationsverdampfer innerhalb 1 h ein. Das Harz wird sukzessive mit Methanol, DMF, Methanol, THF, Methanol,

Dichlormethan, Methanol und 10 % Triethylamin in Methanol gewaschen. Die Produktfraktion wird eingeeengt. Man erhält 1.75 g (99 % d. Th.) der Titelverbindung.

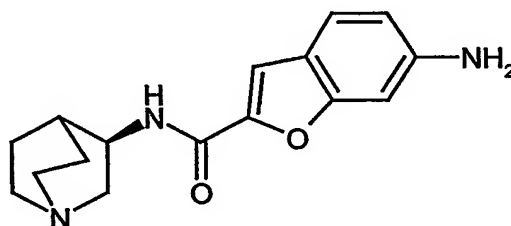
HPLC: $R_t = 3.6$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 316$ ($M+H$)⁺

5

Beispiel 17A

6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid



10

1.55 g (4.92 mmol) N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-nitro-1-benzofuran-2-carboxamid werden in 15 mL einer 2 M Zinn(II)chlorid-Lösung in DMF gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit Dowex 50WX2-200 Ionenaustauscher-Harz und engt am Rotationsverdampfer innerhalb 1 h ein. Das Harz wird sukzessive mit Wasser, DMF, Methanol, Dichlormethan, Methanol und 10 % Triethylamin in Methanol gewaschen. Die Produktfraktion wird eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol/Triethylamin). Nach dem Einengen im Vakuum erhält man 642.8 mg (45.8 % d. Th.) der Titelverbindung.

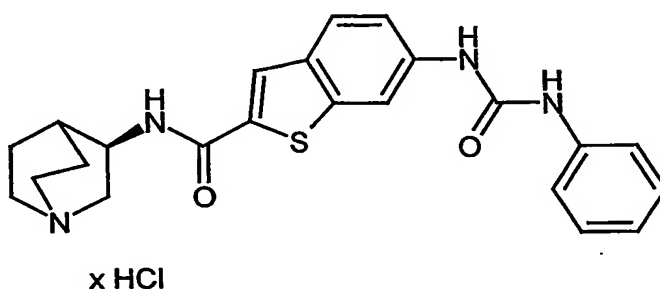
20

HPLC: $R_t = 2.6$ min

MS (ESIpos): $m/z = 286$ ($M+H$)⁺.

Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

- 5 6-[(Anilinocarbonyl)amino]-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid



- 10 Eine Lösung von 80 mg (0.21 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid in 4 mL THF wird mit 59.6 μ L (0.43 mmol) Triethylamin und 50.9 mg (0.43 mmol) Phenylisocyanat versetzt. Nach 16 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC gereinigt. Die eingeeengte Produktfraktion wird in einer Mischung aus Acetonitril und
- 15 1 N Salzsäure (5:1) gelöst, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 35 mg (35.8 % d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 8.21 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.52-3.20 (m, 5H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H)

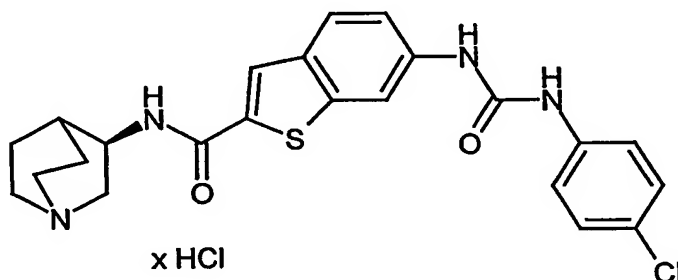
- 20 HPLC: R_t = 3.9 min.

MS (ESIpos): m/z = 421 ($M+H$)⁺ (freie Base).

Beispiel 2

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-([(4-chlorphenyl)-amino]-carbonyl)-
amino)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



Eine Lösung aus 40 mg (0.11 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-
1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid in 2 mL THF wird mit 29.8 μ L
10 (0.21 mmol) Triethylamin und 32.8 mg (0.21 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat ver-
setzt. Nach 16 h bei Raumtemperatur wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand
wird in einem 1:1-Gemisch aus Wasser und Acetonitril gelöst und mittels
präparativer HPLC gereinigt. Die eingeeengte Produktfraktion wird in einer Mischung
aus Acetonitril und 1 N Salzsäure (5:1) gelöst, erneut eingeeengt und im Hochvakuum
15 getrocknet. Man erhält 29 mg (55.2 % d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 8.21 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.47
(m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.29 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.52-3.12 (m, 5H),
2.39 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H)

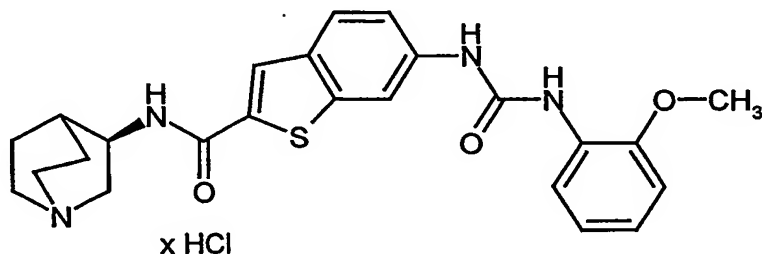
HPLC: R_t = 4.1 min.

20 MS (ESIpos): m/z = 455 ($M+H$) $^+$ (freie Base).

Beispiel 3

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(2-methoxyphenyl)-amino]-carbonyl}-amino)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



Eine Lösung von 80 mg (0.21 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid in 4 mL THF wird mit 59.6 μ L (0.43 mmol) Triethylamin und 63.8 mg (0.43 mmol) 2-Methoxyphenylisocyanat versetzt. Nach 16 h bei Raumtemperatur wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Die eingeeengte Produktfraktion wird in einer Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure (5:1) gelöst, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 10 mg (9.6 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 8.23 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.42-3.25 (m, 4H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H)

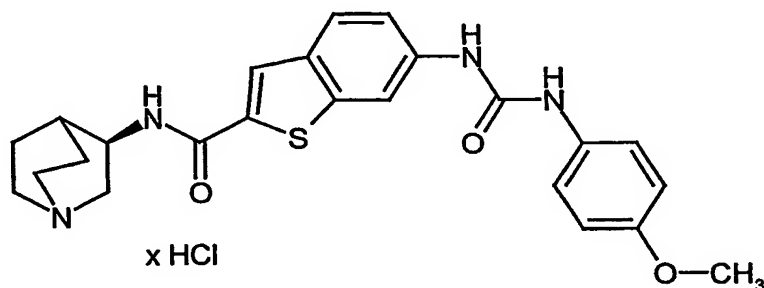
HPLC: R_t = 4.0 min.

MS (ESIpos): m/z = 451 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 4

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(4-methoxyphenyl)-amino]-carbonyl}-amino)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



Eine Lösung von 80 mg (0.21 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid in 4 mL THF wird mit 59.6 μ L (0.43 mmol) Triethylamin und 63.8 mg (0.43 mmol) 4-Methoxyphenylisocyanat versetzt. Nach 16 h bei Raumtemperatur wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Die eingeeengte Produktfraktion wird in einer Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure (5:1) gelöst, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 55 mg (52.8 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 8.20 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.35 (m, 3H), 6.89 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.52-3.22 (m, 5H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H)

HPLC: R_t = 3.8 min.

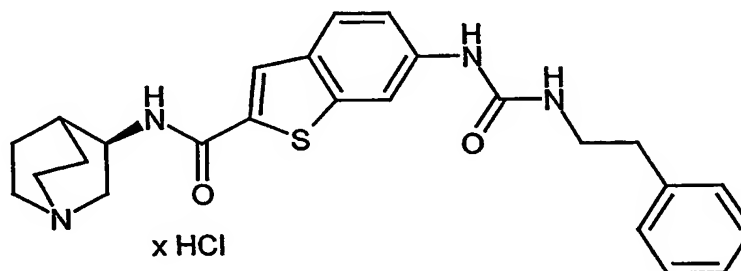
MS (ESIpos): m/z = 451 (M+H)⁺ (freie Base).

20

Beispiel 5

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(2-phenylethyl)-amino]-carbonyl}-amino)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



Eine Lösung von 40 mg (0.11 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid in 2 mL THF wird mit 29.8 μ L (0.21 mmol) Triethylamin und 31.5 mg (0.21 mmol) (2-Isocyanatoethyl)-benzol versetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Die eingeeengte Produktfraktion wird in einer Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure (5:1) gelöst, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 32 mg (61.8 % d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.36-7.16 (m, 6H), 4.44 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.55-3.23 (m, 7H), 2.86 (tr, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H)

HPLC: R_t = 4.0 min.

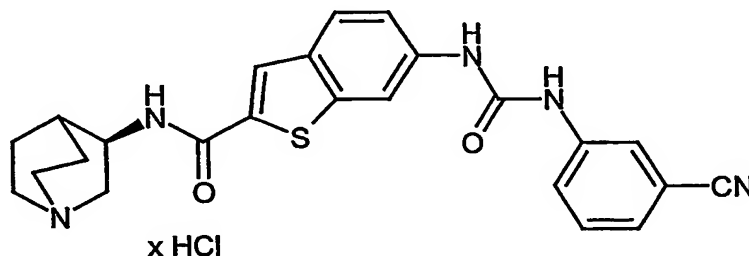
MS (ESIpos): m/z = 449 ($M+H$) $^+$ (freie Base).

20

Beispiel 6

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(3-cyanophenyl)-amino]-carbonyl}-amino)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



Eine Lösung von 40 mg (0.11 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid in 2 mL THF wird mit 29.8 μ L (0.21 mmol) Triethylamin und 30.8 mg (0.21 mmol) 3-Cyanophenylisocyanat versetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Die eingeeengte Produktfraktion wird in einer Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure (5:1) gelöst, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 32 mg (62.1 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 8.23 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.39 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.53-3.18 (m, 5H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.97 (m, 1H).

HPLC: R_t = 3.9 min.

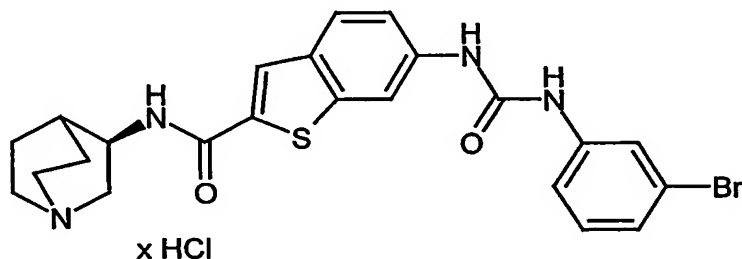
MS (ESIpos): m/z = 446 (M+H)⁺ (freie Base).

20

Beispiel 7

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-([(3-bromphenyl)-amino]-carbonyl)-
amino)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



Eine Lösung von 40 mg (0.11 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-
1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid in 2 mL THF wird mit 29.8 µL
10 (0.21 mmol) Triethylamin und 42.3 mg (0.21 mmol) 3-Bromphenylisocyanat ver-
setzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt.
Die eingeeengte Produktfraktion wird in einer Mischung aus Acetonitril und 1 N
Salzsäure (5:1) gelöst, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält
43 mg (75.1 % d. Th.) der Titelverbindung.

15 ¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 8.21 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.82 (m, 2H),
7.37 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.54-3.20 (m, 5H), 2.39 (m,
1H), 2.28 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.97 (m, 1H)

HPLC: R_t = 4.2 min.

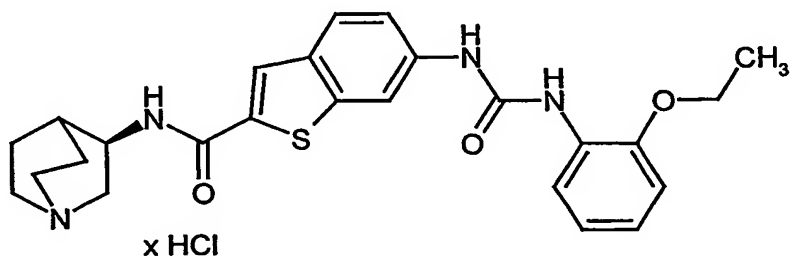
MS (ESIpos): m/z = 499 (M+H)⁺ (freie Base).

20

Beispiel 8

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(2-ethoxyphenyl)-amino]-carbonyl}-amino)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



Eine Lösung von 40 mg (0.11 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid in 2 mL THF wird mit 29.8 μ L (0.21 mmol) Triethylamin und 34.9 mg (0.21 mmol) 2-Ethoxyphenylisocyanat versetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Die eingegangene Produktfraktion wird in einer Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure (5:1) gelöst, erneut eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 10 mg (18.7 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 8.25 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.53-3.21 (m, 5H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.50 (tr, 3H)

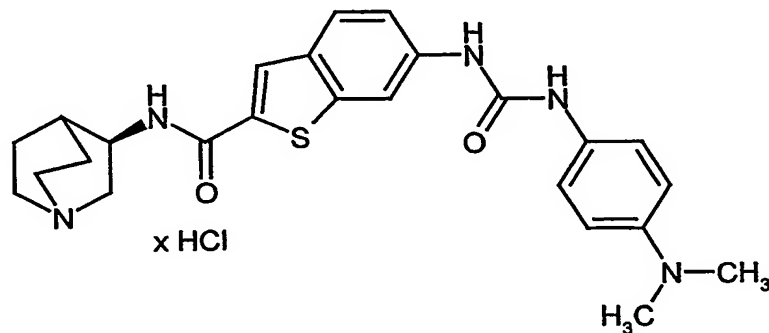
HPLC: R_t = 4.2 min.

MS (ESIpos): m/z = 465 (M+H)⁺ (freie Base).

Beispiel 9

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(4-(dimethylamino)-phenyl)-amino]-carbonyl}-amino)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



Eine Lösung von 40 mg (0.11 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid in 2 mL THF wird mit 29.8 μ L (0.21 mmol) Triethylamin und 34.7 mg (0.21 mmol) 4-N,N-Dimethylaminophenylisocyanat versetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Die eingeeengte Produktfraktion wird in einer Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure (5:1) gelöst, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 21 mg (38.7 % d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.53-3.20 (m, 11H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.97 (m, 1H)

HPLC: R_t = 3.3 min.

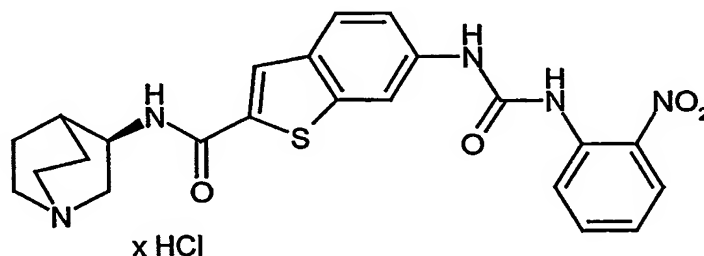
MS (ESIpos): m/z = 464 ($M+H$)⁺ (freie Base).

20

Beispiel 10

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(2-nitrophenyl)-amino]-carbonyl}-amino)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



Eine Lösung von 40 mg (0.11 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid in 2 mL THF wird mit 29.8 μ L (0.21 mmol) Triethylamin und 35.1 mg (0.21 mmol) 2-Nitrophenylisocyanat versetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Die eingeeengte Produktfraktion wird in einer Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure (5:1) gelöst, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 6 mg (11.2 % d. Th.) der Titelverbindung.

15

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 8.51 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.52-3.10 (m, 5H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.97 (m, 1H)
HPLC: R_t = 4.1 min.

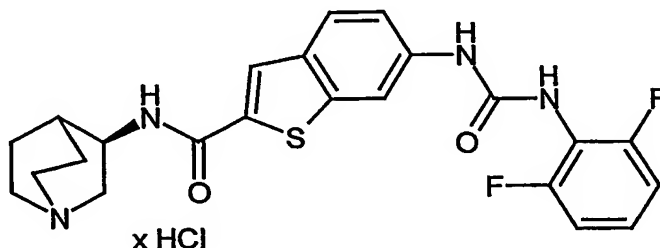
MS (ESIpos): m/z = 466 ($M+H$) $^+$ (freie Base).

20

Beispiel 11

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(2,6-difluorphenyl)-amino]-carbonyl}-amino)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



Eine Lösung von 40 mg (0.11 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid in 2 mL THF wird mit 29.8 μ L (0.21 mmol) Triethylamin und 33.2 mg (0.21 mmol) 2,6-Difluorphenylisocyanat versetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Die eingeeengte Produktfraktion wird in einer Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure (5:1) gelöst, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 40 mg (75.9 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.52-3.22 (m, 5H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.97 (m, 1H)

HPLC: R_t = 3.8 min.

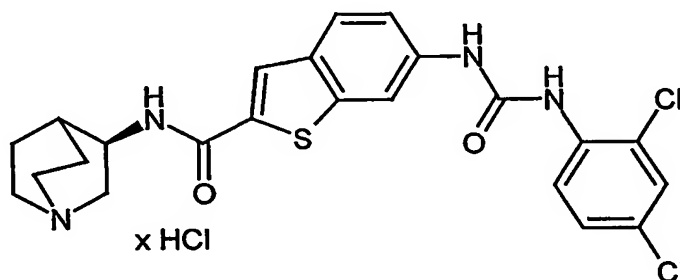
MS (ESIpos): m/z = 457 (M+H)⁺ (freie Base).

20

Beispiel 12

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(2,4-dichlorophenyl)-amino]-carbonyl}-amino)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



Eine Lösung von 40 mg (0.11 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid in 2 mL THF wird mit 29.8 μ L (0.21 mmol) Triethylamin und 40.2 mg (0.21 mmol) 2,4-Dichlorphenylisocyanat versetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Die eingeeengte Produktfraktion wird in einer Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure (5:1) gelöst, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 25 mg (44.5 % d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 8.26 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.51-3.18 (m, 5H), 2.38 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H)

HPLC: R_t = 4.4 min.

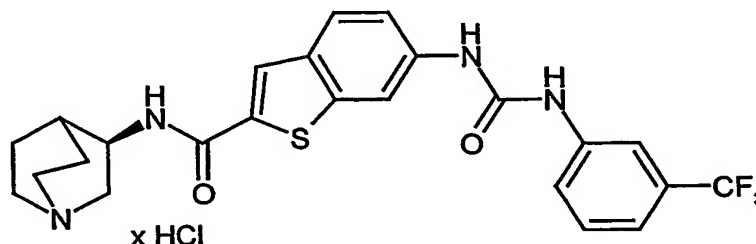
MS (ESIpos): m/z = 489 ($M+H$) $^+$ (freie Base).

20

Beispiel 13

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[[{3-(trifluormethyl)-phenyl]-amino}-carbonyl]-amino]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



Eine Lösung von 40 mg (0.11 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid in 2 mL THF wird mit 29.8 μ L (0.21 mmol) Triethylamin und 40.0 mg (0.21 mmol) 3-Trifluormethylphenylisocyanat versetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Die eingeeengte Produktfraktion wird in einer Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure (5:1) gelöst, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 51 mg (89 % d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.54-3.25 (m, 5H), 2.38 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.97 (m, 1H)

HPLC: R_t = 4.3 min.

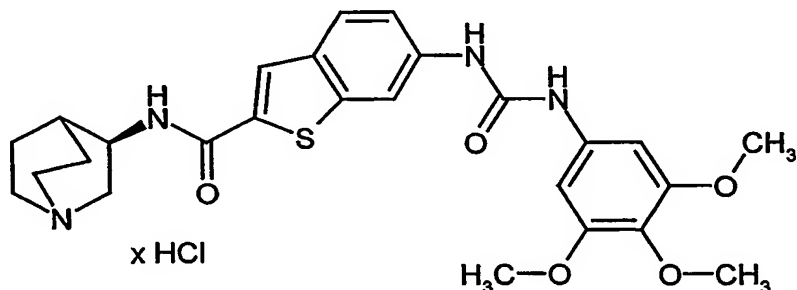
MS (ESIpos): m/z = 489 ($M+H$)⁺ (freie Base).

20

Beispiel 14

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(3,4,5-trimethoxyphenyl)-amino]-carbonyl}-amino)-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



Eine Lösung von 40 mg (0.11 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid in 2 mL THF wird mit 29.8 μ L (0.21 mmol) Triethylamin und 44.7 mg (0.21 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenylisocyanat versetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Die eingeeengte Produktfraktion wird in einer Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure (5:1) gelöst, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 11 mg (17.4 % d. Th.) der Titelverbindung.

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 8.22 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 3.85 (m, 7H), 3.73 (s, 3H), 3.52-3.18 (m, 5H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H)

15

HPLC: R_t = 3.8 min.

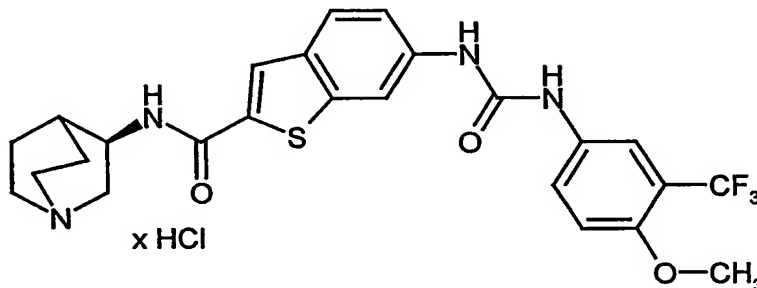
MS (ESIpos): m/z = 511 ($M+H$)⁺ (freie Base).

20

Beispiel 15

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[[{[4-methoxy-3-(trifluormethyl)-phenyl]-amino}-carbonyl]-amino]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



Eine Lösung von 40 mg (0.11 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid in 2 mL THF und 0.2 mL DMF wird mit 29.8 μ L (0.21 mmol) Triethylamin und 46.4 mg (0.21 mmol) 4-Methoxy-3-trifluormethylphenylisocyanat versetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Die eingeeengte Produktfraktion wird in einer Mischung aus Methanol und 1 N Salzsäure (2:1) gelöst, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 15 mg (25.3 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, Methanol-d₄): δ = 8.18 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.53-3.17 (m, 5H), 2.38 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H)
HPLC: R_t = 4.2 min.

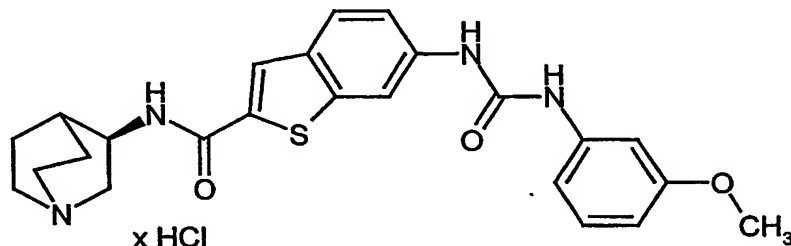
MS (ESIpos): m/z = 519 (M+H)⁺ (freie Base).

20

Beispiel 16

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[[{3-methoxyphenyl}-amino}-carbonyl]-amino]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



Eine Lösung von 40 mg (0.11 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid in 2 mL THF und 0.2 mL DMF wird mit 29.8 μ L (0.21 mmol) Triethylamin und 31.9 mg (0.21 mmol) 3-Methoxyphenylisocyanat versetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Die eingeeengte Produktfraktion wird in einer Mischung aus Methanol und 1 N Salzsäure (2:1) gelöst, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 17 mg (32.7 % d. Th.) der Titelverbindung.

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Methanol- d_4): δ = 8.20 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.53-3.15 (m, 5H), 2.38 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.95 (m, 1H)

15

HPLC: R_t = 4.0 min.

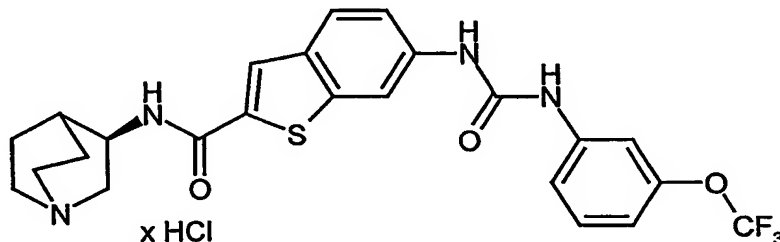
MS (ESIpos): m/z = 451 ($M+H$) $^+$ (freie Base).

20

Beispiel 17

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(3-trifluormethoxyphenyl)-amino]-carbonyl)-amino]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



Eine Lösung von 40 mg (0.11 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid in 2 mL THF und 0.2 mL DMF wird mit 29.8 μ L (0.21 mmol) Triethylamin und 43.4 mg (0.21 mmol) 3-Trifluormethoxyphenylisocyanat versetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Die eingeeengte Produktfraktion wird in einer Mischung aus Methanol und 1 N Salzsäure (2:1) gelöst, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 8.5 mg (14.7 % d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Methanol- d_4): δ = 8.21 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 6.92 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.56-3.06 (m, 5H), 2.38 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H)

HPLC: R_t = 4.4 min.

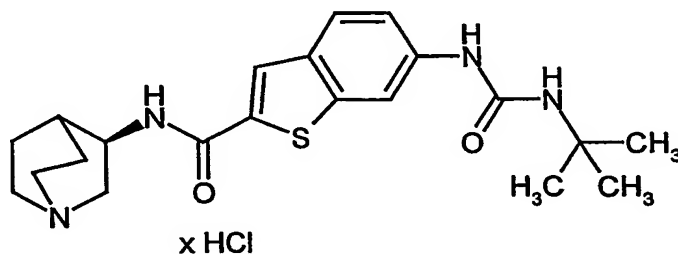
MS (ESIpos): m/z = 505 ($M+H$)⁺ (freie Base).

20

Beispiel 18

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[[[(tert.-butylamino)-carbonyl]-amino]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



Eine Lösung von 50 mg (0.13 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid in 2 mL THF und 0.2 mL DMF wird mit 37.2 μ L (0.27 mmol) Triethylamin und 26.5 mg (0.27 mmol) tert.-Butylisocyanat versetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Die eingeeengte Produktfraktion wird in einer Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure (5:1) gelöst, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 19 mg (32.6 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 8.08 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.50-3.18 (m, 5H), 2.38 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.38 (m, 9H)

HPLC: R_t = 3.8 min.

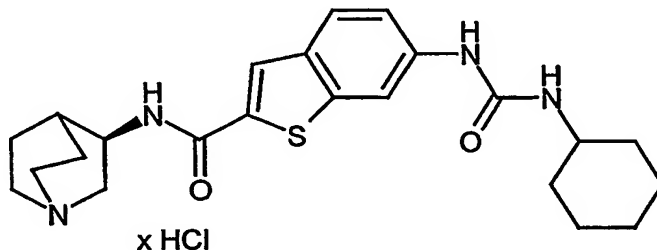
MS (ESIpos): m/z = 401 (M+H)⁺ (freie Base).

20

Beispiel 19

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[[[(cyclohexylamino)-carbonyl]-amino]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



Eine Lösung von 40 mg (0.11 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid in 2 mL THF und 0.2 mL DMF wird mit 29.8 μ L (0.21 mmol) Triethylamin und 26.8 mg (0.21 mmol) Cyclohexylisocyanat versetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Die eingeeengte Produktfraktion wird in einer Mischung aus Methanol und 1 N Salzsäure (2:1) gelöst, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 23.4 mg (47.3 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, Methanol-d₄): δ = 8.10 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.64-3.10 (m, 6H), 2.37 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.94 (m, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.26 (m, 3H)

HPLC: R_t = 4.0 min.

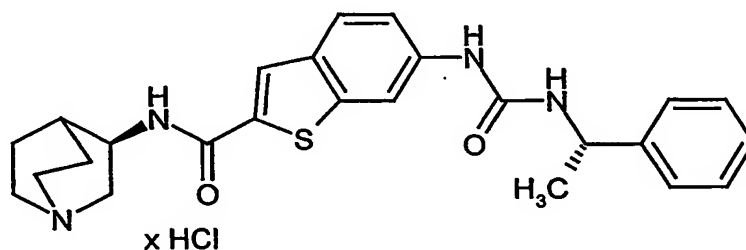
MS (ESIpos): m/z = 427 (M+H)⁺ (freie Base).

20

Beispiel 20

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[[{[(1S)-1-phenylethyl]-amino}-carbonyl]-amino]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



Eine Lösung von 40 mg (0.11 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid in 2 mL THF und 0.2 mL DMF wird mit 29.8 μ L (0.21 mmol) Triethylamin und 31.5 mg (0.21 mmol) (S)-(-)- α -Methylbenzylisocyanat versetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Die eingeengte Produktfraktion wird in einer Mischung aus Methanol und 1 N Salzsäure (2:1) gelöst, erneut eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 32.5 mg (62.7 % d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-d₄): δ = 8.10 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.39-7.20 (m, 5H), 4.93 (q, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.42-3.26 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.49 (d, 3H)

HPLC: R_t = 4.0 min.

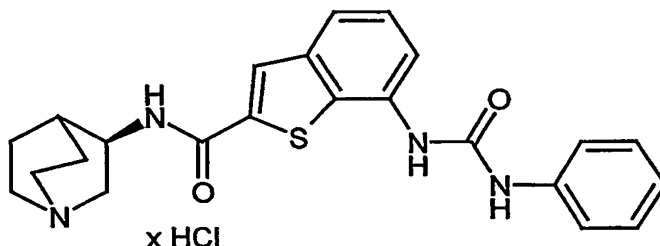
MS (ESIpos): m/z = 449 (M+H)⁺ (freie Base).

20

Beispiel 21

7-[(Anilincarboxyl)-amino]-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



Eine Lösung von 44 mg (0.12 mmol) 7-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzothiophen-2-carboxamid-Dihydrochlorid in 2 mL THF wird mit 32.8 μ L (0.24 mmol) Triethylamin und 28 mg (0.24 mmol) Phenylisocyanat versetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Die eingeengte Produktfraktion wird in einer Mischung aus Acetonitril und 1 N Salzsäure (5:1) gelöst, erneut eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 20 mg (36.1 % d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 8.12 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.53-3.21 (m, 5H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H)

HPLC: R_t = 3.9 min.

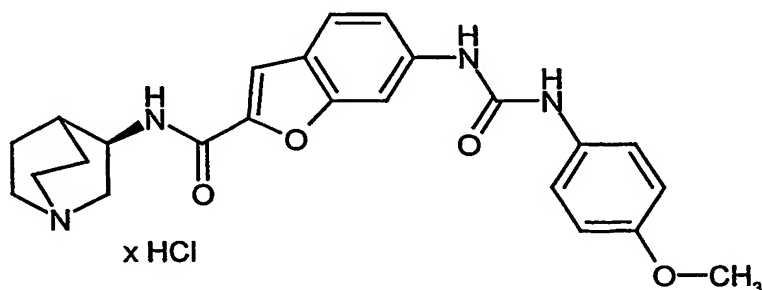
MS (ESIpos): m/z = 421 ($M+H$) $^+$ (freie Base).

20

Beispiel 22

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(4-methoxyphenyl)amino]carbonyl}-amino)-1-benzofuran-2-carboxamid-Hydrochlorid

5



50 mg (0.18 mmol) 6-Amino-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamid werden in 3 mL THF/DMF (10:1) vorgelegt und mit 73 μ L (0.53 mmol) Triethylamin und 78.4 mg (0.53 mmol) 4-Methoxyphenylisocyanat versetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur und weiteren 20 h bei 50°C wird der Kolbeninhalt im Vakuum eingeeengt. Nach dem erneuten Lösen in wenig DMSO und dem Versetzen mit Wasser wird der entstehende Niederschlag abgesaugt. Man löst den Feststoff in DMF/Wasser und reinigt mittels präparativer HPLC. Die eingeeengte Produktfraktion wird in einer Mischung aus Methanol und 1 N Salzsäure in Diethylether (5:1) gelöst, erneut eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 5.3 mg (7 % d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Methanol- d_4): δ = 8.07 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.12 (dd, 1H), 6.88 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.54-3.18 (m, 5H), 2.37 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 1H)

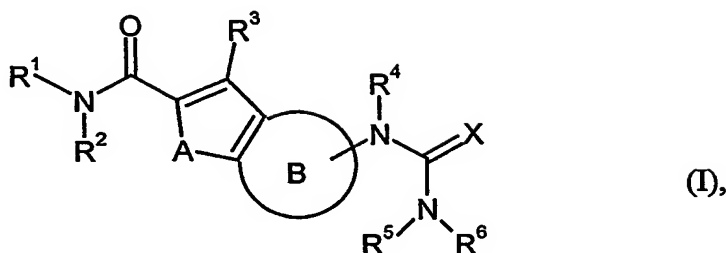
HPLC: R_t = 3.8 min.

MS (ESIpos): m/z = 435 ($M+H$) $^+$ (freie Base).

20

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



5

in welcher

R^1 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

10

R^2 Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl,

R^3 Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy oder C_1 - C_6 -Alkyl,

15

R^4 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Cyano, C_1 - C_6 -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy substituiert ist,

R^5 Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl, oder

20

R^4 und R^5 zusammen mit den Stickstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_4 -Acyl, Oxo, Thioxo substituiert ist,

25

R^6 (i) Wasserstoff, (ii) C_1 - C_6 -Alkyl, (iii) C_3 - C_8 -Cycloalkyl, (iv) C_6 - C_{10} -Aryl, (v) 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (vi) C_6 - C_{10} -Arylcarbonyl wobei (ii) gegebenenfalls mit Phenyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl oder

C₁-C₆-Alkoxy substituiert ist und (iv), (v) und (vi) gegebenenfalls mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Resten aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, 3- bis 8-gliedriges Heterocyclyl, C₆-C₁₀-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, Hydroxy, Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Acyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Acylamino substituiert sind, oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 10-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist,

A Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel,

X Sauerstoff oder Schwefel,

der Ring B Benzo oder Pyrido, die jeweils gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy substituiert sind,

bedeuten,

sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, der Formel (I) in welcher

R¹ 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R² Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl,

R³ Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy oder C₁-C₆-Alkyl,

R⁴ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy substituiert ist,

5

R⁵ Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl, oder

R⁴ und R⁵ zusammen mit den Stickstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Acyl, Oxo, Thioxo substituiert ist,

10

R⁶ (i) Wasserstoff, (ii) C₁-C₆-Alkyl, (iii) C₃-C₈-Cycloalkyl, (iv) C₆-C₁₀-Aryl, (v) 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, wobei (ii) gegebenenfalls mit Phenyl oder C₁-C₆-Alkoxy substituiert ist und (iv) und (v) gegebenenfalls mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Resten aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, 3- bis 8-gliedriges Heterocyclyl, C₆-C₁₀-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, Hydroxy, Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Acyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Acylamino substituiert sind, oder

15

20

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 8-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist,

25

A Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel,

X Sauerstoff oder Schwefel und

30

der Ring B Benzo oder Pyrido, die jeweils gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy substituiert sind,

5 bedeuten,

sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 und 2, der Formel (I), in welcher

10

R¹ 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R² Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl,

15

R³ Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy oder C₁-C₄-Alkyl,

R⁴ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, das gegebenenfalls durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Cyano, C₁-C₃-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy substituiert ist,

20

R⁵ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, oder

R⁴ und R⁵ zusammen mit den Stickstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Acyl, Oxo, Thioxo substituiert ist,

25

R⁶ (i) Wasserstoff, (ii) C₁-C₄-Alkyl, (iii) C₅-C₆-Cycloalkyl, (iv) Phenyl, (v) 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, (vi) C₆-C₁₀-Arylcarbonyl wobei (ii) gegebenenfalls mit Phenyl, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl oder C₁-C₃-Alkoxy substituiert ist und (iv), (v) und (vi) gegebenenfalls mit bis zu 3 unab-

30

hängig voneinander ausgewählten Resten aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, 3- bis 8-gliedriges Heterocyclyl, C₆-C₁₀-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Cyano, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₃-Acyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C₁-C₃-Alkylamino, C₁-C₃-Acylamino substituiert sind, oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 10-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Hydroxyalkyl substituiert ist,

A Sauerstoff oder Schwefel,

X Sauerstoff,

der Ring B Benzo oder Pyrido, die jeweils gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Chlor, Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy substituiert sind,

bedeuten,

sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, der Formel (I), in welcher

R¹ 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R² Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl,

R³ Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy oder C₁-C₄-Alkyl,

R⁴ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, das gegebenenfalls durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy substituiert ist,

5 R⁵ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, oder

R⁴ und R⁵ zusammen mit den Stickstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Acyl, Oxo, Thioxo substituiert ist,

10

R⁶ (i) Wasserstoff, (ii) C₁-C₄-Alkyl, (iii) C₅-C₆-Cycloalkyl, (iv) Phenyl, (v) 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, wobei (ii) gegebenenfalls mit Phenyl substituiert ist und (iv) und (v) gegebenenfalls mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Resten aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, Hydroxy, Chlor, Fluor, Cyano, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₆-Acyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, C₁-C₃-Alkylamino, C₁-C₃-Acylamino substituiert sind, oder

15

20 R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Hydroxyalkyl substituiert ist,

25 A Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel,

X Sauerstoff und

der Ring B Benzo oder Pyrido, die jeweils gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Chlor, Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkoxy substituiert sind,

30

bedeuten,

sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

5 5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, der Formel (I), in welcher

R^1 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

R^2 bis R^4 Wasserstoff,

10

R^5 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl, oder

R^4 und R^5 zusammen mit den Stickstoffatomen, an die sie gebunden sind,
einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit bis zu 2
15 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe
 C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Acyl, Oxo, Thioxo substituiert ist,

R^6 (i) Wasserstoff, (ii) C_1 - C_4 -Alkyl, (iii) C_5 - C_6 -Cycloalkyl, (iv) Phenyl,
(v) Pyridyl, (vi) C_6 - C_{10} -Arylcarbonyl wobei (ii) gegebenenfalls mit
20 Phenyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl oder C_1 - C_3 -Alkoxy substituiert ist und
(iv), (v) und (vi) gegebenenfalls mit bis zu 3 unabhängig voneinander
ausgewählten Resten aus der Gruppe C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Hydroxy-
alkyl, 3- bis 8-gliedriges Heterocyclyl, C_6 - C_{10} -Aryl, 5- bis 10-glie-
driges Heteroaryl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Cyano, C_1 - C_3 -Alkoxy,
25 C_1 - C_3 -Acyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Amino, C_1 - C_3 -
Alkylamino, C_1 - C_3 -Acylamino substituiert sind, oder

R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen 3- bis 10-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit C_1 - C_3 -
30 Alkyl oder C_1 - C_3 -Hydroxyalkyl substituiert ist,

A Sauerstoff oder Schwefel,

X Sauerstoff,

5 der Ring B Benzo,

bedeuten,

sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

10

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, der Formel (I), in welcher

R¹ 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl,

15

R² Wasserstoff,

R³ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Amino oder C₁-C₃-Alkyl,

20

R⁴ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, wobei Methyl und Ethyl gegebenenfalls durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy substituiert sind, oder

25

R⁴ und R⁵ zusammen mit den Stickstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit bis zu 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₄-Acyl, Oxo, Thioxo substituiert ist,

R⁵ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl,

30

R⁶ (i) Wasserstoff, (ii) C₁-C₄-Alkyl, (iii) Cyclopentyl, Cyclohexyl, (iv) Phenyl, (v) Benzyl, (vi) Phenethyl, wobei (iv) bis (vi) gegebenenfalls mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Resten aus der Gruppe Hydroxy, Chlor, Fluor, Cyano, Methoxy, Ethoxy, C₁-C₄-Acyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, C₁-C₃-Alkylamino substituiert sind,

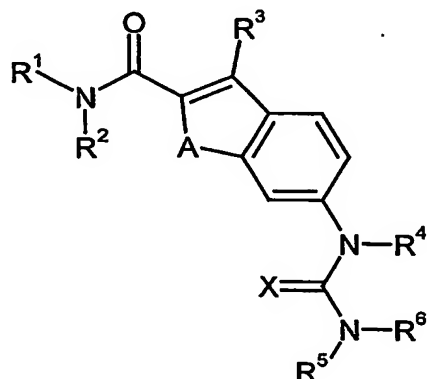
A Sauerstoff oder Schwefel,

X Sauerstoff und

der Ring B Benzo, das gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Chlor, Fluor, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkyl, Methoxy und Ethoxy substituiert ist,

bedeuten, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

7. Verbindungen der Formel

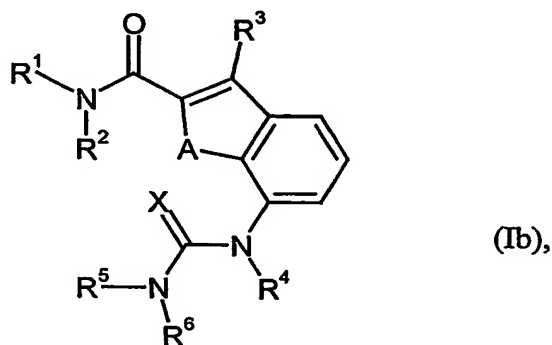


(Ia),

in welcher

R^1 bis R^6 , A und X die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

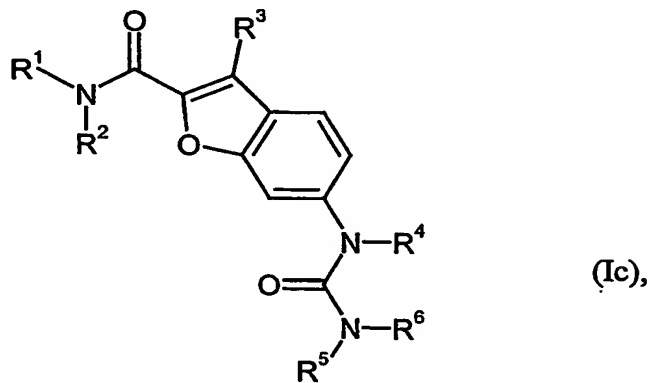
5 8. Verbindungen der Formel



in welcher

10 R^1 bis R^6 , A und X die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

15 9. Verbindungen der Formel

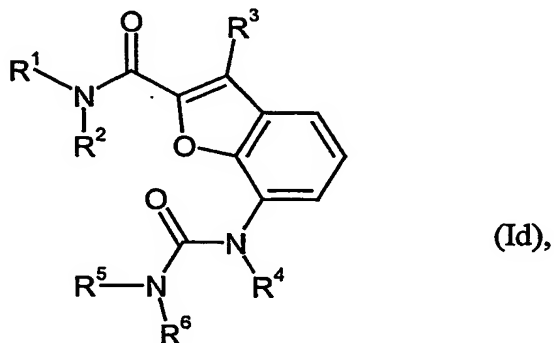


in welcher

R^1 bis R^6 die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen besitzen,
sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

10. Verbindungen der Formel

5

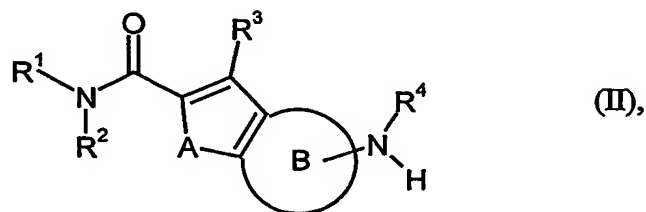


in welcher

10 R^1 bis R^6 die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen besitzen,
sowie die Solvate, Salze oder Solvate der Salze dieser Verbindungen.

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Ansprüchen 1 bis 10, wo-
nach man Verbindungen der Formel

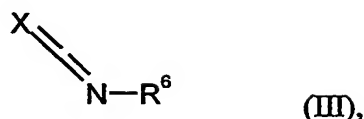
15



in welcher

20 R^1 bis R^4 , A und B die in den Ansprüchen 1 bis 10 genannten Bedeutungen
haben,

mit Verbindungen der Formel



5

in welcher

X und R⁶ die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen besitzen,

10

und die resultierenden Verbindungen (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (a) Lösungsmitteln und/oder (b) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen oder Solvaten der Salze umsetzt.

15

12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

20

13. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.

14. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Mittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

25

15. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

16. Arzneimittel nach Anspruch 13 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.
- 5 17. Verfahren zur Bekämpfung von in Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung Mensch oder Tier durch Verabreichung einer wirksamen Menge der Verbindungen aus Ansprüchen 1 bis 10.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/07588

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D453/02 A61K31/439 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02 15662 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 28 February 2002 (2002-02-28) page 1; claims	1, 13, 14
A	WO 01 85727 A (NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWLTUNGSGESELLSCHAFT MBH) 15 November 2001 (2001-11-15) page 3; claims	1, 13, 14
P, X	WO 03 055878 A (BAYER AG) 10 July 2003 (2003-07-10) page 19, line 4 - line 7; figures 11, 33, 72, 88	1, 13, 14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 November 2003

Date of mailing of the international search report

19/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/07588

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- Although Claim 17 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/07588

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0215662	A	28-02-2002	AU 8287501 A	04-03-2002
			AU 8291001 A	04-03-2002
			AU 8464601 A	04-03-2002
			EP 1311505 A2	21-05-2003
			WO 0217358 A2	28-02-2002
			WO 0215662 A2	28-02-2002
			WO 0216355 A2	28-02-2002
			US 2002091135 A1	11-07-2002
			US 2002042428 A1	11-04-2002
			US 2002042429 A1	11-04-2002
WO 0185727	A	15-11-2001	AU 6225701 A	20-11-2001
			BR 0110521 A	08-04-2003
			CA 2407972 A1	15-11-2001
			CN 1427840 T	02-07-2003
			CZ 20023622 A3	12-02-2003
			WO 0185727 A1	15-11-2001
			EP 1282620 A1	12-02-2003
			HU 0301866 A2	29-09-2003
			NO 20025280 A	04-11-2002
			SK 15612002 A3	01-04-2003
			US 2003166654 A1	04-09-2003
WO 03055878	A	10-07-2003	DE 10164139 A1	10-07-2003
			WO 03055878 A1	10-07-2003

INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

PCT/EP 03/07588

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D453/02 A61K31/439 A61P25/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02 15662 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 28. Februar 2002 (2002-02-28) Seite 1; Ansprüche	1, 13, 14
A	WO 01 85727 A (NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWLTUNGSGESELLSCHAFT MBH) 15. November 2001 (2001-11-15) Seite 3; Ansprüche	1, 13, 14
P, X	WO 03 055878 A (BAYER AG) 10. Juli 2003 (2003-07-10) Seite 19, Zeile 4 - Zeile 7; Abbildungen 11, 33, 72, 88	1, 13, 14

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. November 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

19/12/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 17 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 03/07588

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0215662 A	28-02-2002	AU 8287501 A	04-03-2002
		AU 8291001 A	04-03-2002
		AU 8464601 A	04-03-2002
		EP 1311505 A2	21-05-2003
		WO 0217358 A2	28-02-2002
		WO 0215662 A2	28-02-2002
		WO 0216355 A2	28-02-2002
		US 2002091135 A1	11-07-2002
		US 2002042428 A1	11-04-2002
		US 2002042429 A1	11-04-2002
WO 0185727 A	15-11-2001	AU 6225701 A	20-11-2001
		BR 0110521 A	08-04-2003
		CA 2407972 A1	15-11-2001
		CN 1427840 T	02-07-2003
		CZ 20023622 A3	12-02-2003
		WO 0185727 A1	15-11-2001
		EP 1282620 A1	12-02-2003
		HU 0301866 A2	29-09-2003
		NO 20025280 A	04-11-2002
		SK 15612002 A3	01-04-2003
		US 2003166654 A1	04-09-2003
WO 03055878 A	10-07-2003	DE 10164139 A1	10-07-2003
		WO 03055878 A1	10-07-2003